

THESIS

MUNICH

1967

DER EINFLUSS DES RAUCHENS UND EINER LANGZEITMEDIKATION
VON RONICOL RETARD AUF DEN HEPARINTOLERANZTEST BEI
PATIENTEN MIT GESICHERTER OBLITERIERENDER ARTERIOPATHIE

Franz W e i ß

LANE MEDICAL LIBRARY OF
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR
PALO ALTO, CALIFORNIA

Der Einfluß des Rauchens und einer Langzeitmedikation
von Ronicol retard auf den Heparintoleranztest bei Patienten
mit gesicherter obliterierender Arteriopathie

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Franz W e i ß
aus Regensburg

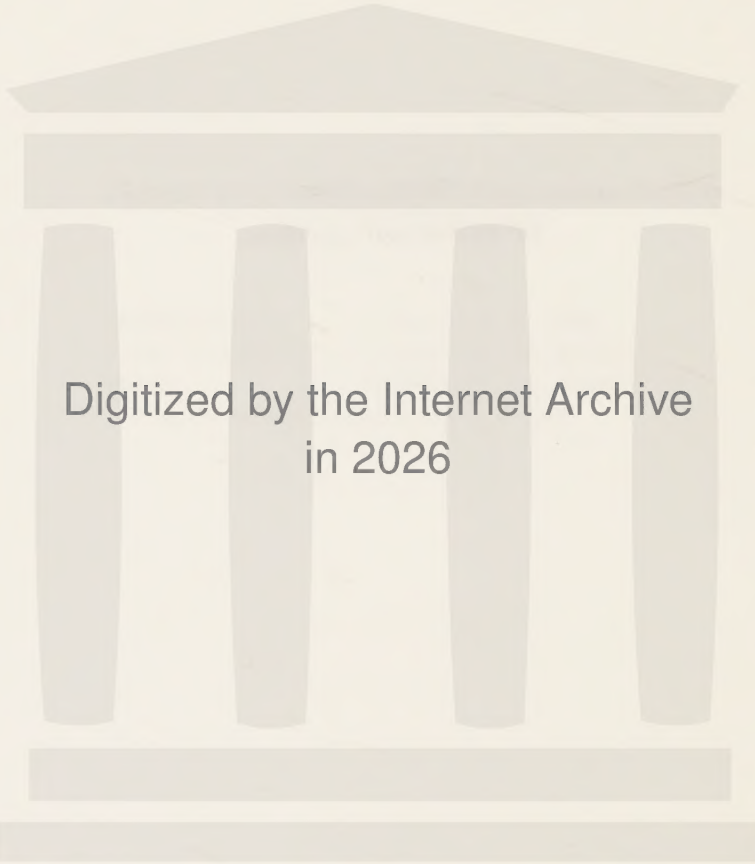
München 1967

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Professor Dr. J. HESS
Mitberichterstatter: Professor Dr. W. SEITZ
Dekan: Professor Dr. M. KIESE

Tag der mündlichen Prüfung: 4. 4. 1967

Meinem Vater
in Dankbarkeit gewidmet



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153513_0004

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
EINLEITUNG	7
I Heparintoleranztest im Rauchversuch bei Patienten mit gesicherter obliterierender Arteriopathie	8
Problemstellung	8
Arteriopathie	8
Ätiologie und Pathogenese	9
Das Rauchen	10
Toxikologische Aspekte	11
Rauchen und Gefäßerkrankungen	12
Heparin	15
Heparin und Gerinnung	16
Heparintoleranztest	16
Methodik des Heparintoleranztestes	17
Eigene Untersuchungen	18
Ergebnisse	19
Diskussion	21
Kurven und Tabellen	24a
II Heparintoleranztest bei Patienten mit Hypercholesterinämie bei Behandlung mit Ronicol	29
Problemstellung	29
Cholesterin	29
Cholesterinstoffwechsel	30
Hypercholesterinämie	31
Therapie der Hypercholesterinämie	33
Lipide und Blutgerinnung	34
Eigene Untersuchungen	35
Ergebnisse	36
Kurven	37
Diskussion	42
Zusammenfassung	44
Literatur	46

E I N L E I T U N G

Zu den wichtigen Risikofaktoren der Arteriosklerose zählen der chronische Bluthochdruck, die Hypercholesterinämie und das Rauchen.

In großen Untersuchungen amerikanischer Forscher, niedergelegt in der sogenannten "Framingham-Studie", wird besonders die Gefahr des Rauchens vor den anderen Schädlichkeiten betont, die Gefäßkrankungen hervorrufen können.

In der vorliegenden Arbeit wurde der Einfluß des Rauchens und der Einfluß der Behandlung der Hypercholesterinämie mit dem Medikament Ronicol retard auf den Heparintoleranztest geprüft.

I. HEPARINTOLERANZTEST IM RAUCHVERSUCH BEI PATIENTEN MIT GESICHERTER OBLITERIERENDER ARTERIOPATHIE

Problemstellung

Die Erkrankungen des arteriellen Gefäßsystems gewinnen immer mehr an Bedeutung. Das betrifft nicht nur den Herzinfarkt, sondern auch die anderen lokalisierten Angiopathien (Extremitäten-, Gehirn-, Nieren-, Darmarterien). Die Diagnose "obliterierende Angiopathie" wird, dank der verbesserten diagnostischen Möglichkeiten (Oszillographie, Arteriographie), immer häufiger gestellt. Ihr Anwachsen läßt sich aber damit nicht genügend erklären. Es muß die Gefährdung größer geworden sein. Unter den gefäßschädigenden Noxen wird besonders das Rauchen angeschuldigt. Im Krankengut der Gefäßambulanz der medizinischen Poliklinik in München sind 99 % der männlichen und 50 % der weiblichen Patienten Gewohnheitsraucher.

Arteriopathie

Der Begriff Arteriopathie umfaßt eine Fülle von Gefäßerkrankungen, die letzten Endes alle in einen vollständigen Verschuß des betroffenen Arterienabschnittes einmünden. Es kann sich handeln um Arteriosklerose bei chronischem Hochdruck, Diabetes, Myxoedem, Lipoidosen, um Winiwarter Buerger'sche Krankheit und Panarteriitis nodosa. Ihre Ursachen sind vielfältiger Natur, genauso polymorph ist ihr Erscheinungsbild. Während man anfangs noch im pathologisch-histologischen Bild zwischen arteriitischen und sklerotischen Prozessen unterscheiden kann, sind im ausgeprägten Vollbild die histologischen Bilder bis ins kleinste gleich (74). Aus der Lokalisation und aus der Bevorzugung bestimmter Gefäßbereiche kann man dann auf die Grundkrankheit schließen. Klostermeyer sagt, die arteriitischen Prozesse beginnen bevorzugt in der Peripherie und schreiten zentralwärts vor, während die nicht entzündliche Arteriosklerose der Extremitäten an stammnahen Gefäßstellen bevorzugt auftritt; Arteriosklerose der Bauchaorta und A. femoralis (Adduktorensyndrom).

Ätiologie und Pathogenese

Man kennt zwar verschiedene Risikofaktoren z. B. Hochdruck, Diabetes, Rauchen, die zur Arteriosklerose führen können, aber ihre Ursache ist bis heute unbekannt.

Die Diskussion um ihre Pathogenese geht von zwei verschiedenen Standpunkten aus.

Ein Teil der Forscher sieht die primäre Veränderung in einer Läsion der Gefäßwand.

Büchner betont die Rolle der Hypertonie; sie führt zur Gefäßwandhyperplasie mit ihren Konsequenzen.

Palma und Passani konnten im Tierexperiment das mechanische Moment sehr eindrucksvoll demonstrieren (56).

Eine andere Erklärung sucht die ersten Veränderungen in der mesenchymalen Struktur der Gefäßwand. Die Arteriosklerose sei daher in die Reihe der Systemerkrankungen zu stellen und nur ein Teil einer generalisierten Mesenchymsklerose; Substrat der Schädigung ist das Interstitium des Mesenchyms (44).

Schließlich ist noch ein entzündlicher oder degenerativer Befall der Vasa vasorum möglich, der dann ebenfalls eine Ernährungsstörung der Gefäßwand nach sich zieht (Mesaortitis). Die andere Gruppe von Forschern nimmt eine ursächliche Störung des Gefäßinhalts an. Sie wurde 1862 von Rokitsansky erstmals vermutet. Durch die Theorien Virchows lange Zeit in Vergessenheit geraten, erlangte diese Vorstellung durch die Ergebnisse neuerer Forschungen, insbesondere Duguids, wieder Aktualität (3), (12).

Danach beginnt die Arteriosklerose mit Thrombocytenagglutination und Fibrinablagerungen an der Intima. Zwar geschieht dies auch physiologisch zur Gefäßabdichtung, in besonderen Fällen kann aber die Fibrinolyse nicht mehr das Gleichgewicht halten. So kommt es nach Überschreiten einer kritischen Schichtdicke zur hypoxämischen Gefäßwandschädigung.

Dies kann verursacht werden durch Freisetzen gerinnungsaktiver Substanzen am Ort einer Gefäßwandläsion (22).

Große Bedeutung wird dem Einfluß von Lipiden auf die Gerinnbarkeit des Blutes beigemessen (6, 8, 18, 38, 51). Die Koagulabilität nimmt mit dem Ansteigen der Blutfette postprandial zu. Man nimmt an, daß die Lipide das fibrinolytische Potential vermindern (3, 21, 22), sowohl infolge Verminderung von Heparinsubstanzen und damit insuffizienter Klärwirkung (Chylomikronenfilm an der Gefäßwand), als auch durch

das blood slugged-Phänomen (29, 36).

Das endogene Heparin spielt hierbei eine wichtige Rolle (17, 55). Es wirkt in zweifacher Hinsicht:

- 1.) Lipämisches Plasma wird geklärt (19, 24). Offenbar ist das Heparin mitbeteiligt an der Aktivierung des Lipoprotein-Lipase-Klärsystems (44, 45).
- 2.) Heparin hat gerinnungshemmende Eigenschaften, die vielarmig in allen Gerinnungsphasen eingreifen. Über die Höhe des Heparinspiegels liegen keine einheitlichen Angaben vor, jedoch sind bei alten Menschen die Schwankungen am größten. Hermann fand die Heparin-clearance bei arteriosklerotischen Patienten am niedrigsten (28), andere Untersucher ermittelten bei der gleichen Personengruppe eine erhöhte Heparintoleranz (Walcher, Goossens, Hess). Da sich der Heparingehalt des Blutes zeitlich umgekehrt zum Fettgehalt verhält, folgern Josza und Mitarbeiter eine Korrelation zur Blutgerinnung.

Sie fanden in lipämischem Blut, daß Antithrombin III und IV sowie Heparin inaktiviert werden, und daß Faktor VII und Acceleratorglobulin eine Aktivitätszunahme haben (33).

Das Rauchen

Neben endogenen Stoffwechselstörungen kommen für die Pathogenese der Arteriosklerose auch verschiedene exogene Noxen in Betracht, z. B. Blei, Bakterientoxine, Nikotin. Man hat ein allergisches Geschehen vermutet. Ein Modell ist die Kapillarschädigung bei Streptokokkenallergie.

Auch das Rauchen versuchte man hier einzuordnen. Tatsächlich konnte man bei Rauchern in über 60 % eine Nikotinallergie feststellen (30). 131 Allergiker, die auf Intrakutantest mit Nikotin positiv reagierten, wurden mit Desensibilisierungsvaccine behandelt: Bei 36 % wurde Beschwerdefreiheit der cardio-vaskulären Erkrankungen ohne Medikation erreicht, bei 38 % Beschwerdefreiheit mit Einsparen von Medikamenten (56).

Toxikologische Aspekte

Analysen von Tabakrauch haben bisher ca. 100 verschiedene Stoffe ergeben, die sich in 4 große Gruppen einteilen lassen:

1. Nikotin
2. CO, CO₂, Blausäure
3. reizende Gase und Dämpfe
(Harze, Kohlenwasserstoffe, organische Säuren, Polyphenolen)
4. Teer, As, Cr, Ni.

Am besten untersucht in das Nikotin.

Die Nikotinaufnahme hängt wesentlich von der Art des Rauchens ab. Bei nur 5 Min. Brenndauer ist sie 10 x größer als bei 10 Min. Eine Zigarette enthält 12 bis 15 mg Nikotin (35), eine Zigarre von 10 gr Gewicht 120 - 150 mg. Aus dem 1. Drittel einer Zigarre werden 24 mg Nikotin, aus dem 2. Drittel 29 mg und dem 3. Drittel 46 mg Nikotin frei (7). Durchschnittlich werden pro Zigarette 2,5 mg Nikotin aufgenommen, der Wert kann aber durch veränderte Atemtechnik um eine Zehnerpotenz verändert werden (31). 10 % der einverleibten Nikotinmenge werden in den oberen Luftwegen, 90 % in den Alveolen resorbiert. Von dem inhalierten Staub bleiben nur 1,7 % (35) im Körper. Die Ausscheidung des Nikotins geschieht relativ rasch. 10 % gehen durch die Nieren, 80 % des Nikotins wird in der Leber abgebaut. Durch die Möglichkeit, die Nikotinaufnahme zu steuern, erreicht jeder Raucher seinen individuell besonderen Zustand des vegetativen Nervensystems. Diesen zu erzeugen und zu erhalten, soll die treibende Kraft des Rauchens sein.

In geringen Dosen wirkt Nikotin bahnend auf die Synapsen. Zunächst werden die parasympathischen Ganglien stimuliert, dann die orthosympathischen. In größerer Menge blockiert es, wobei der Effekt nicht gleichartig an allen Synapsen ist. Vielmehr entsteht ein individuell verschiedenes Aktivitätsmuster des Vegetativums. Die bewußte Einwirkung auf ein sonst unbewußt gesteuertes System soll nach Bórbely der Hauptgrund der Nikotinsüchtigkeit sein.

Zu der nervalen Wirkung kommt noch die Stimulation der Nebenniere und die Anregung der Adiuretinproduktion (54).

Kann und Kunst (35) stellen fünf Raucherkategorien auf:

- | | |
|--------------------|---------------------|
| 1. Nichtraucher | 1 Zigarette täglich |
| 2. leichte Raucher | 1 - 9 " " |

3. mäßige Raucher	10 - 19 Zigaretten täglich
4. starke Raucher	20 - 40 " "
5. sehr starke Raucher	40 " "

Die von einem starken Raucher aufgenommene Nikotinmenge wäre für den Organismus als einmalige Gabe schwer toxisch. Die tödliche Dosis ist bei 50 bis 100 mg erreicht, bei Kindern schon mit 20 mg Nikotin (34).

Der Körper reagiert jedoch auf eine zweite Nikotindosis, innerhalb von 2 Stunden zugeführt, in charakteristischer Weise mit einer Abschwächung ihrer Wirksamkeit (=Tachyphylaxie). Daneben entwickelt sich ein Dauerschutz, der die Nikotintoleranz vermehrt. Bei mehr als 20 Zigaretten täglich treten jedoch schon chronische Vergiftungserscheinungen auf.

Da durch unvollkommene Verbrennung CO entsteht, wird auch die O₂-Transportfunktion des Blutes beeinträchtigt. Im Hauptstrom des Tabakrauches hat man 13 % CO gemessen. Bei einer Menge von 20 Zigaretten sind 5 % des Hb in CO-Hb überführt, 10 % bewirken schon eine leichte Betäubung. Bei 1 - 2 Zigaretten war der O₂-Partialdruck noch nicht verändert.

Die reizenden Gase und Dämpfe von Harzen und organischen Säuren sind neben der unphysiologischen Atemweise verantwortlich für die chronische Bronchitis des Rauchers, deren Spätfolge das obstruktive Emphysem ist (50).

In der vierten Gruppe der Rauchbestandteile befinden sich die Kanzerogene. Sie werden in den gerade in letzter Zeit sehr zahlreichen Veröffentlichungen der Gesundheitsbehörden für das Karzinom der Atem- und oberen Verdauungswege angeschuldigt (68). Dabei wurde die Ansicht geäußert, daß die Karzinom-Rate wesentlich von der Tiefe der Inhalation abhängt (7). Poche und Wachsmuth (70) betonen, daß neben dem Rauchen noch die Summierung verschiedenster exogener Noxen bei der Kanzerogenese berücksichtigt werden muß.

Rauchen und Gefäßerkrankungen

Die Lebenserwartung von Rauchern ist nach einer britischen Statistik deutlich geringer als die von Nichtrauchern. Es ist errechnet worden, daß 15 % der nichtrauchenden Personen vor dem 65. Lebensjahr sterben werden, dagegen 33 %, wenn sie stark rauchen (80). In neuerer Zeit sind die Zusammenhänge Rauchen-Gefäßerkrankungen durch die sog. Framingham-Studie sehr intensiv erforscht worden. Dabei wurden

2283 Männer des Ortes Framingham und 1838 Männer von Albany 10 bzw. 8 Jahre lang beobachtet und Morbidität und Mortalität mit den Rauchgewohnheiten verglichen. Dabei ergab sich:

1. Nichtraucher, Pfeifen- und Zigarrenraucher, sowie Männer, die nicht mehr rauchten, hatten dieselben Resultate.
2. Die Mortalitätsrate an Herzinfarkt bei NZR (= Nichtzigarettenraucher) ist 0,6 pro 1000 gegenüber 2,6 pro 1000 bei ZR.
Die Morbiditätsrate bei Herzinfarkt ist bei NZR = 2,6 und bei ZR = 9,0 pro 1000.
Angina pectoris kommt bei beiden Kategorien gleich häufig vor.
3. Die Risikorate wird um so größer, je höher der Zigarettenkonsum ist.
4. Die allgemeine Sterblichkeitsrate ist bei ZR dreimal größer als bei NZR (83).

In früheren Untersuchungen anderer Forscher konnten keine so eindeutigen Ergebnisse gefunden werden. So konnte an Hand eines Autopsiegutes von 1000 Pat. gezeigt werden (81): Herzinfarkt tritt bei Rauchern häufiger auf als bei Nichtrauchern. Der Unterschied ist aber nicht sehr beträchtlich. Vaskuläre Schrumpfnieren, cerebrale Insulte und Verschluss der Arterien der unteren Extremitäten finden sich in beiden Gruppen gleich häufig. Das Ausmaß der Sklerosierung der Aorta geht parallel dem Rauchen, je stärker, desto ausgedehnter. Bei Nichtrauchern ist eine jugendliche Aorta doppelt so häufig.

Borbely hat eine Population von 3000 Menschen mit gleicher Ernährung und Lebensgewohnheit nach ihrem Tabakkonsum differenziert (7): Er fand zwischen Zigarren-, Pfeifen-, leichten Zigarettenrauchern und Nichtrauchern die gleiche Häufigkeit von Gefäßkomplikationen. Bei exzessiven Rauchern war Koronarsklerose zweimal häufiger.

Durch den Genuß einer Zigarette wird der Kreislauf für kurze Zeit stimuliert. Es wird das Minutenvolumen, das Schlagvolumen (um 150 - 180 %), die Frequenz (um 20 - 25) und der Mitteldruck erhöht. (31, 54). Kaltrauchen und Nichtinhalieren beeinflussen dagegen die Hämodynamik nicht.

Ratschow und Richter registrierten nach i. v. -Infusion von Nikotinbarbitrat bei Katzen eine wenige Minuten anhaltende Mehrdurchblutung der Beinmuskulararterien und Drosselung der Hautgefäße. Bei 15 Gewohnheitsrauchern zeigte sich das gleiche Verhalten (56). Unter Grundumsatzbedin-

gungen sinkt die Hauttemperatur um 3,2 bis 2,5° C., der systolische Blutdruck steigt um durchschnittlich 20 mm Hg, der diastolische Druck um durchschnittlich 14 mm Hg, die Pulsfrequenz nimmt um durchschnittlich 36 Schläge zu, am EKG zeigen sich vornehmlich Veränderungen der T-Welle (Roth, Shick 55).

Jöring und Yamamoto sahen beim Hund eine größere Herzarbeit, wobei die Koronardurchblutung wesentlich gesteigert war, bei koronarinsuffizienten Tieren war der Anstieg deutlich geringer. Auch Bergson und Mitarbeiter stellten beim Menschen eine Erhöhung der Koronardurchblutung um 14 % fest (5); andere Untersucher fanden zwar ebenfalls eine erhöhte Herzleistung, aber keine gesteigerte Koronardurchblutung (54).

Nikotin wirkt nicht nur auf die vegetativen Ganglienzellen, es setzt auch Adrenalin und Noradrenalin aus dem NNM sowie Histamin und Serotonin frei (63). Es wurde deshalb daran gedacht, daß die gefäßschädigende Wirkung über diese Effekte zustande kommt.

Die Bedeutung der Nikotinallergie ist nicht geklärt. Sie kommt in einem größeren Prozentsatz bei Patienten mit Thrombangitis obliterans und Angina pectoris vor (35).

Rauchen erhöht den Fettsäurespiegel des Blutes (40). Dies wird auf die Katecholaminausschüttung zurückgeführt. Postprandiales Rauchen verstärkt die Fettresorption. Glyceride und Steroide wurden erhöht gefunden (23); Kerschbaum und Bellet nehmen deshalb an, das Rauchen führe über eine Störung des Lipoidstoffwechsels zur Arteriosklerose (40), die aber nach Zöllner eine primäre Gefäßwandschädigung zur Voraussetzung hätte (72).

In diesem Zusammenhang wird auch die Bedeutung der Klärsuffizienz für die Atherogenese erörtert (17, 62). Wenn durch Mangel an Heparin oder heparinoiden Substanzen die Lipoproteidpartikel nicht mehr gespalten werden, können sie sich an der Gefäßwand niederschlagen oder durch Aktivierung der Gerinnbarkeit die Fibrinausfällung begünstigen.

Bei der Thrombogenese sind in der Initialphase Thrombocyten mitbeteiligt, indem sie agglutinieren und an der Gefäßwand haften. O'Brien konnte zeigen, daß ADP die Blutplättchen sofort aggregiert. Serotonin, Noradrenalin und Adrenalin hatten bei in vitro-Versuchen den gleichen Effekt. Die biogenen Amine entstehen beim Rauchen vermehrt. Der Autor mißt allerdings dem ATP-ADP-System die überragende Bedeutung zu (51). Damit würde das Problem Rauchen und Atherogenese in den Bereich der Blutgerinnungsstörung rücken.

Von diesem Gesichtspunkt aus wurden in der Med. Poliklinik eine Reihe

von Untersuchungen vorgenommen mit dem Ziel, einen Einfluß des Rauchens auf die Blutgerinnung nachweisen zu können. Im Rahmen dieser Untersuchungen war die Aufgabe gestellt, den Einfluß des Rauchens auf den Heparintoleranztest bei Patienten mit obliterierender Angiopathie zu prüfen. Diese Untersuchungen lagen dadurch nahe, daß Walcher, Goossens und Hess bei Patienten mit obliterierender Angiopathie gegenüber Gefäßgesunden eine erhöhte Heparintoleranz festgestellt hatten.

Heparin

Heparin ist ein Mucopolysaccharid, das in geringer Konzentration im Blut vorkommt. In großen Dosen wird es zur Therapie und Prophylaxe der Thrombose verwendet. Körpereigene Bildungsstätten sind Leber, Lunge und das perivasale Gewebe.

Chemie:

Es handelt sich um eine hochmolekulare Verbindung, deren Struktureinheit aus Glucuronsäure und Glucosamin besteht.

Nach neuerer Anschauung ist ein Teil der Schwefelsäurereste sulfonamidartig an die Amino-Gruppe des Glucosamin gebunden.

Entdeckt wurde es 1916 von McLean in der Leber, 1924 erkannte Howell seine Kohlehydratnatur (426).

Die Bildungszellen des endogenen Heparin sind die Gewebasmastzellen und basophilen Leukocyten. Mit zunehmendem Alter vermindert sich deren Zahl. Im Laufe des Lebens nimmt deshalb auch der endogene Heparinspiegel ab. Bei jungen Personen finden sich keine Geschlechtsunterschiede. Die Höhe des Heparin ist bei den einzelnen Untersuchern verschieden angegeben. Die größten Schwankungen bestehen bei alten Menschen. Die geringsten Werte weisen Männer mit Arteriosklerose auf (28, 32, 17).

Die Regelung des Heparinhaushalts soll durch das vegetative System und durch endokrine Drüsen erfolgen (Sympathikotonus senkt, Parasympathikotonus erhöht, Hypothyreose erniedrigt, A C T H - Heparin-Antagonismus). Der Nachweis macht sich die metachromatische Färbbarkeit zunutze. In den Bildungszellen liegt das Heparin an Histamin gebunden vor.

Eigenschaften:

1. Präcipitierbar durch Octylamin .
2. stabil gegen Erhitzen
3. hat antikoagulierende und antothrombotische Eigenschaften.

4. Metachromasie,
5. wird von Protaminsulfat neutralisiert.

Heparin und Gerinnung

Heparin hat nur dann gerinnungshemmende Wirkung, wenn es an einen Plasmafaktor gebunden ist (Komplement) (20). Seine Eigenschaft verleiht ihm die große elektronegative Ladung der Sulfatreste. Der augenblickliche Wirkungseintritt bei der Therapie kann durch Protaminsulfat sofort wieder aufgehoben werden durch Neutralisierung der negativen Valenzen.

Der Angriff des Heparin erfolgt als Antithrombin, das die Umwandlung von Prothrombin in Thrombin und die Reaktion von Fibrinogen zu Fibrin hemmt. In der Vorphase wirkt es als Antithromboplastin, sowohl gegen die Bildung von Thromboplastin, als auch gegen Thromboplastin selbst (48). Im anaphylaktischen Schock wird es zusammen mit Histamin ausgeschüttet. Die verlängerte Gerinnungszeit bei der Anaphylaxie und beim "Peptonschock" wird vom Heparin verursacht (42 c).

Hahn hat die Klärwirkung lipämischen Plasmas durch Heparin entdeckt. Die Lipoproteidpartikel der Chylomikronen werden verkleinert und rascher aus der Blutbahn entfernt. Das Klärsystem wird durch Heparinmangel insuffizient (Alter, heparinrefraktäre Hyperlipämie).

Heparintoleranztest

Es gibt in vivo- und in vitro-Methoden des Heparintoleranztests. In der Klinik eignet er sich vorzüglich zur Kontrolle der Prothrombinzeit nach Quick bei der Dicumaroltherapie und zur Früherkennung der Thrombosegefahr.

Bei den in vivo-Methoden wird Heparin i. v. appliziert und in geringem Abstand die Gerinnungszeit gemessen. (De Takats-Test, Koller-Toleranztest).

Von den in vitro-Tests ist am gebräuchlichsten die Methode nach Soulier und deren Modifikation nach Sigg (60). Es wird die Recalcifizierungszeit bestimmt unter Zugabe verschiedener Heparinmengen. In unserer Arbeit wurde ein modifizierter Toleranztest von Koller verwendet (61).

Eine erhöhte Heparintoleranz bedeutet Hyperkoagulabilität, verminderte Toleranz eine Hypokoagulabilität. Erhöhte Heparintoleranz wird gefunden bei der Narkose, 2-6 Tg post operationem, nach Trauma und Geburt, noch vor dem Ereignis einer Thrombose, bei Arteriosklerose und bei Lipämie (8).

Methodik des Heparintoleranztests

Da kein Unterschied zwischen in vivo- und in vitro-Test besteht, haben wir nur den in vitro-Test ausgeführt (Heparinzeitbestimmung) (61).

Reagenzien

1. Reagens für Heparintoleranztest, La Roche, Grenzach Trockensreagens 50 IE/5 ml
2. Test-Thrombin-Trockensubstanz (Behringwerke) 60 NJH
3. Diaethylbarbitursäurepuffer p_H 7,6 und 6,7 (Behringwerke)
4. Aqua bidest. Ampullen

Ansetzen der Testlösungen

1. Heparintrockensubstanz wurde in 5 ml Aqua bidest. vollständig gelöst. So entstand eine Lösung mit 10 IE/1 ml. Davon wurde 1 ml in 9 ml Puffer abpipettiert. So entstand eine Lösung mit 1 IE/ml. Aus dieser Stammlösung wurde einmal 2 ml zu 8 ml Puffer und einmal 3 ml zu 7 ml Puffer gegeben. So entstanden zwei Gebrauchslösungen mit 0,2 und 0,3 IE/ml. Die wässrige Heparinlösung hält fünf Tage. Ihre Aktivität ändert sich jedoch (37). Deshalb wurde an jedem Versuchstag eine neue Lösung angesetzt. Die Pufferlösungen wurden durch gleiche Teile der Lösungen von p_H 7,6 und p_H 6,7 gewonnen.
2. Die Test-Thrombin-Trockensubstanz wurde in 10 ml Aqua bidest. gelöst. Sie wurde erst nach 30 Minuten verwendet. Die Thrombinlösung enthielt 6 NJH/ml.
3. Es wurde eine Pufferlösung von p_H 7,6 und p_H 6,7 im Verhältnis 1:1 angesetzt.

Ausführung des Tests

Es wurden, da die Testausführung sich über mehrere Stunden erstreckte, immer die gleichnamigen Blutproben unmittelbar nacheinander getestet.

1. 0,2 ml des Citratblutes wurden in Gerinnungsröhrchen pipettiert u. mit 0,2 ml der Pufferlösung versetzt. Das Röhrchen wurde dann 1 Min. in Wasserbad (37°C) angewärmt und mit 0,1 ml der Thrombinlösung beschickt. Vom Augenblick der Zugabe des Thrombins bis zum ersten Auftreten einer deutlichen Fibrinmembran wurde mit der Stoppuhr der Nullwert genommen. Er wird auch Thrombinzeit genannt. Die Methode wird mit Platinösen ausgeführt.

2. 0,2 ml Citratblut
 + 0,1 ml Pufferlösung
 1 Min. Wasserbad
 + 0,1 ml Heparinlösung (0,2 E/ml)
 1 Min. Wasserbad
 + 0,1 ml Thrombinlösung.
3. 0,2 ml Citratblut
 3 0,1 ml Pufferlösung
 1 Min. Wasserbad
 + 0,1 ml Heparinlösung (0,3 E/ml)
 1 Min. Wasserbad
 + 0,1 ml Thrombinlösung.

Die aus 2. und 3. ermittelten Werte entsprechen der sogenannten "Heparinzeit". Eine Verminderung oder Erhöhung der Heparinzeit gegenüber der Norm bedeutet vergrößerte oder verminderte Heparintoleranz.

Eigene Untersuchungen

a) Ausführung des Rauchversuchs

Die Untersuchungen wurden an Patienten mit gesicherter obliterierender Angiopathie ausgeführt, die bei der Aufnahme noch keine Behandlung, z.B. ATP-Infusionen, Marcumar, erfahren hatten. Die Patienten hatten noch nichts zu sich genommen und durften am Tag des Versuchs noch nicht geraucht haben. Da möglicherweise Unterschiede zwischen arteriellem und venösem Blut bestehen, wurde sowohl arterielles als auch venöses Blut entnommen.

Zunächst wurden 5 ccm Citratblut 1 : 10 entnommen aus der A. femoralis und V. femoralis je eines Beines sowie von der V. cubiti. Die Infusionsnadeln wurden belassen und ein elektrisch betriebenes Infusionsgerät mit physiologischer Kochsalzlösung angehängt. Dann rauchte der Patient eine filterlose Zigarette. Es wurden nach Möglichkeit nur Patienten herangezogen, die gut inhalieren konnten. Damit die Patienten möglichst intensiv ihren Rauch einatmeten, lagen sie unter einem "Kopf-Zelt". Noch bevor die Zigarette zu Ende ging, wurden wieder jeweils 5 ccm Citratblut 1:10 aus den drei Punktionsstellen entnommen. Einige Patienten klagten während des Rauchens über Schwindelgefühl und Unwohlsein, einige erlitten sogar einen leichten Kollaps. Wir führten dies auf die vegetativen Reaktionen der ersten Morgenzigarette sowie das Fasten und psychische Momente zurück.

Ergebnisse

Es wurden insgesamt 31 Personen dem Rauchversuch unterzogen. Diese teilen sich in zwei Gruppen (1 und 2) ein, da im Laufe der Versuche eine neue Charge von Thrombintrockensubstanz herangezogen werden mußte.

Die Gruppe 1 umfaßt 19 Versuchspersonen,
die Gruppe 2 12 Personen.

Die Trennung mußte bei der Auswertung der Absolutzahlen vorgenommen werden, während die prozentualen Ergebnisse wieder gemeinsam betrachtet werden konnten.

Der mittlere Fehler nimmt mit steigender Gerinnungszeit zu, er wurde für 30 Personen mit:

2,0 % für die Thrombinzeit = I

5,5 % für die Heparinzeit (0,02 E Heparin) = II

7,0 % für die Heparinzeit (0,03 E Heparin) = III

errechnet. Für jeden Mittelwert wurden mindestens 3 - 4 Einzelmessungen vorgenommen.

Um eine durch das Rauchen veränderte Gerinnbarkeit nachzuweisen, wurden die 6 Blutproben folgendermaßen miteinander verglichen:

$A_1 - A_2$ Blut aus der A. femoralis vor und nach dem Rauchen,

$A_1 - V_1$ A. femoralis vor dem Rauchen und V. femoralis vor dem Rauchen.

$A_2 - V_2$ A. femoralis nach dem Rauchen und V. femoralis nach dem Rauchen.

$V_1 - V_2$ V. femoralis vor und nach dem Rauchen.

$V_1 - V_{1c}$ V. femoralis und V. cubiti vor dem Rauchen.

$V_2 - V_{2c}$ V. femoralis und V. cubiti nach dem Rauchen.

$V_{1c} - V_{2c}$ V. cubiti vor und nach dem Rauchen.

Abb. 1a und b: Die Mittelwerte der Absolutzahlen der 6 Blutproben sind graphisch aufgetragen.

Abb. 1a zeigt die Ergebnisse der Gruppe 1 (19 Personen) Abb. 1b zeigt die Ergebnisse der Gruppe 2 (12 Personen)

Ein Vergleich der Mittelwerte der Thrombinzeit (= I) ergibt für Gruppe 1 eine maximale Differenz von 1,0 sec. (20,9 bis 21,9 sec.); mittlerer Fehler ist 2,5 %.

Für Gruppe 2 ist die maximale Differenz 1,2 sec. (25,8 bis 26,98 sec.)

bei einem mittleren Fehler von 1,7 %.

Die Differenzen der Blutproben liegen also innerhalb der Fehlergrenze und haben keine Signifikanz.

Gruppe 1:

Für die Heparinzeit II (0,02 E Heparin) gilt das gleiche. Die maximale Differenz zweier Proben der Gruppe 1 beträgt 2,7 sec. und liegt bei einem mittleren Fehler von 5 % innerhalb der Fehlerbreite.

Gruppe 2:

Maximale Differenz ist 4,72 sec.; mittlerer Fehler 6,0 %. Alle Mittelwerte liegen innerhalb der Fehlergrenze.

Die Heparintoleranz hat also keine signifikante Veränderung erfahren (bei 0,02 E Heparin).

Die Heparinzeit bei Zusatz von 0,03 E Heparin ist mit III bezeichnet. Die maximalen Differenzen betragen bei Gruppe 1: 3,0 sec., bei Gruppe 2: 5,8 sec. Die Mittelwerte der Heparinzeiten liegen bei einem mittleren Fehler von 7,0 % auch hier in der Fehlergrenze.

Um Unterschiede der Koagulabilität in den einzelnen Gefäßabschnitten aufzuzeigen sind aus den Blutproben 7 Vergleichspaare gewählt worden. Die Abb. II zeigt graphisch, wie groß der prozentuale Unterschied der einen Blutprobe gegenüber der anderen ist (bei 31 Testpersonen).

$$A_1 - A_2$$

$$A_1 - V_1$$

$$V_1 - V_2$$

$$A_2 - V_2$$

$$V_1 - V_{1c}$$

$$V_2 - V_{2c}$$

$$V_{1c} - V_{2c}$$

Bei der Berechnung wurde die Gerinnungszeit der vor dem Rauchen gewonnenen Blutprobe (mit Fußnote ₁ bezeichnet) gleich 100 % genommen.

Es ist zu erkennen, daß zwischen der Heparintoleranz von A_2 und A_1 nur geringe Unterschiede bestehen.

für I	$A_1 = 100 \%$	$A_2 = 102,1 \%$
II	$A_1 = 100 \%$	$A_2 = 96,65 \%$
III	$A_1 = 100 \%$	$A_2 = 100,5 \%$

Es besteht also zwischen den arteriellen Proben vor und nach dem Rauchen kein statistisch zu sichernder Unterschied.

Die übrigen Vergleichspaare zeigen ein ähnliches Verhalten. Die Unterschiede liegen innerhalb der Fehlergrenze. Die Heparintoleranz ist nicht verändert worden.

Tabelle 1

Einige Patienten machen davon eine Ausnahme. In der Tabelle 1 wurde untersucht, bei wieviel Personen die Heparintoleranz größere Veränderungen erfahren hat. Die Zeichen $>$ und $<$ bedeuten, daß die Heparintoleranz größer oder kleiner geworden ist.

Die Tabellen 2, 3 und 4

sind aus den Personenkollektiven der Tabelle 1 entstanden. In der senkrechten Reihe stehen die Personengruppen, aufgeteilt nach dem Verhalten des Heparintoleranztests. Das Vergleichspaar $A_1 - A_2$ zerfällt also in die drei Gruppen

$$A_2 > A_1, A_1 = A_2, A_2 < A_1 \text{ usw.}$$

Waagerecht zu jeder Gruppe stehen die entsprechenden Vergleichspaare, die aus den einzelnen Blutproben zusammengestellt worden sind. Die Zahlen geben in Prozenten an, wie sich die Heparinzeit nach dem Rauchen zu dem Ausgangswert vor dem Rauchen verhält.

Tabelle 2 gibt die Werte für die Thrombinzeit wieder,

Tabelle 3 für die Heparinzeit bei 0,02 E,

Tabelle 4 für die Heparinzeit bei 0,03 E.

Es sind alle vorkommenden Kombinationen gemacht. Dabei zeigt sich, daß bei allen Personengruppen mit gleichbleibender Heparintoleranz auch die anderen Vergleichspaare ein ähnliches Verhalten zeigen. Bei einer Veränderung der Heparintoleranz durch Störung des Gerinnungsgleichgewichts müßte man erwarten, daß sich alle Vergleichspaare im selben Sinn ändern. Bei den Personengruppen mit dem Zeichen $>$ oder $<$ läßt sich aber eine solche Abhängigkeit nicht nachweisen, so daß sich hier keine Beeinflussung des Heparintoleranztests durch das Rauchen annehmen läßt.

Diskussion

Die vorliegende Arbeit hatte zum Ziel, mit Hilfe des Heparintoleranztests einen Einfluß des Rauchens auf die Gerinnungsfähigkeit des Blutes nachzuweisen.

Es ist bekannt, daß der Heparintoleranztest gut geeignet ist, latente Hyper- und Hypokoagulämien aufzudecken (76, 77). Ein Zusammenhang scheint gegeben, da einerseits Patienten mit Arteriosklerose der

peripheren Gefäße eine erhöhte Heparintoleranz haben (also im Sinne einer Hyperkoagulabilität reagieren), andererseits Raucher häufig von Gefäßerkrankungen befallen werden.

Wir hatten erwartet, daß ein Einfluß des Rauchens, wenn er sich mit der Methode nachweisen ließe, zu einer erhöhten Heparintoleranz führen müßte.

Bei der Auswertung der Ergebnisse fand sich, daß 60-70 % der Versuchspersonen keine statistisch nachzuweisende Änderung der Heparintoleranz erfahren haben, bei dem geringeren Anteil die Heparintoleranz zu- oder abnahm.

Die früheren Rauchgewohnheiten jedes Patienten wurden aufgezeichnet. Es interessierte, wie lange geraucht wurde, welcher Art der Tabakgenuß war, wann damit aufgehört wurde. Es zeigte sich, daß die verschiedenen Rauchgewohnheiten im Heparintoleranztest nicht zum Ausdruck kamen. Das Durchschnittsalter unserer Patienten betrug 60,3 Jahre. Fünf waren jünger als 50 Jahre; zwei davon hatten erheblich geringere Durchschnittswerte in ihrer Heparintoleranz, die anderen entsprachen dem Mittelwert.

Bei unseren Arteriosklerosepatienten wurde der von anderer Seite beschriebene "Knick" in der Heparintoleranz bei Patienten um 40 Jahre nicht gefunden (78). Die Größe der Heparintoleranz ist hier unabhängig von der Altersstufe.

Die Intensität des Rauchinhalierens war bei den einzelnen Versuchspersonen naturgemäß sehr verschieden. Deshalb wurde im Lauf der Versuche ein kleines Zelt konstruiert, um die Raucheinwirkung zu verstärken. In der Verteilung der Personengruppen wirkte sich dies nicht aus.

Beim Kollaps kommt es in der Endstrombahn zum blood sludged-Phänomen mit Erythrocytenaggregation und körniger Strömung (79). In den großen Gefäßen, die in unserer Versuchsanordnung punktiert wurden, ist die Strömung aber noch groß genug, so daß sich eine mögliche Gerinnungsveränderung dem Nachweis entzog; von 31 Versuchspersonen erlitten vier einen leichten Kollaps während des Rauchens, fünf kollabierten gegen Ende des Versuchs. Die Heparintoleranz zeigte bei dieser Gruppe aber keine einheitliche Tendenz.

Unsere Patienten litten nicht an anderen klinisch manifesten Erkrankungen wie Thrombophlebitis, Pneumonie, Tuberkulose, Lebererkrankungen, von denen bekannt ist, daß sie die Toleranz nach Heparinbelastung erhöhen.

Unbekannt ist, bei welchen Patienten die Angiopathie von einer rheumatischen Affektion mitverursacht wurde. Rheumatismus erhöht den Fibrinogenspiegel. Doch fand sich bei Patienten mit obliterierender Angiopathie der unteren Extremitäten generell eine Erhöhung des

Fibrinogenspiegels sowie Aktivitätszunahme von Faktor V (76). Der von uns benutzte Heparintoleranztest ist kein "globaler" Gerinnungstest. Durch Zusatz von Thrombin im Überschuß statt CaCl_2 wirkt Heparin nur als Antithrombin II. Dadurch können nur mehr Thrombocytenfaktoren, Faktor VII und Fibrinogen den Ablauf der Blutgerinnung beeinflussen. In einer früheren Untersuchung des Arbeitskreises der Med. Poliklinik war festgestellt worden, daß durch diese Faktoren der Heparintoleranztest nicht beeinflusst wird (unveröffentlicht).

Für eine veränderte Heparintoleranz nach dem Rauchen kommen folgende Möglichkeiten in Betracht:

1. Die Thrombocytenzahl oder deren Eigenschaften können sich geändert haben. Bei einigen Patienten wurde eine Thrombocytenzählung vorgenommen. Die in der Klinik gebräuchliche Methode ist aber für geringere Veränderungen zu ungenau. Da aber mit Vollblut gearbeitet wurde, kommt als Fehlermöglichkeit die Heparininhibition durch höhere Thrombocytenzahlen in Betracht. Dabei können die Thrombocyten in ihren Funktionen bei der Lungengassage gestört worden sein. Von den vier beschriebenen Thrombocytenfaktoren haben Faktor 3 und 4 Antiheparineffekt (20) (75).
2. Nach dem Zigarettenrauchen soll der Fettsäure- und Glyceridgehalt des Blutes vermehrt sein (23) (40). Da das endogene Heparin auch Klärwirkung lipämischen Plasmas besitzt, resultiert daraus eine Abnahme der gerinnungshemmenden Wirkung des Heparins. Das würde dann zu unterschiedlicher Heparintoleranz führen, da bei alten Menschen große Schwankungen des endogenen Heparinspiegels vorkommen (32).

Die Mehrzahl unserer Patienten zeigte jedoch keine Beeinflussung der Heparintoleranz. Er darf daraus nur der negative Schluß gezogen werden; Entweder sind die von einer einzigen Zigarette bewirkten Veränderungen zu gering, um mit dem in-vitro-Test erfaßt werden zu können, oder wenn überhaupt Störungen im Gerinnungssystem eintreten, treffen sie Faktoren, die den Heparintoleranztest nicht beeinflussen.

Für ersteres spricht die durch Arbeiten mit Vollblut verminderte Empfindlichkeit des Tests. Andererseits liegt die Vermutung nahe, daß gerade die Thrombocyten eine zentrale Stellung bei der toxischen Wirkung des Rauchens einnehmen. Sie sollten durch Zentrifugieren nicht beeinträchtigt werden. Schievelbein und Schirren berichten in diesem Zusammenhang von einer Abschwächung der toxischen Wirkung des Nikotins durch erhöhte Thrombocytenzahl; Die beim Rauchen vermehrt frei werdenden biogenen Amine (Serotonin, Histamin)

werden von den Thrombozyten gespeichert und inaktiviert (63). Da bei Menschen mit peripheren Gefäßverschlüssen die Heparintoleranz von vornherein erhöht ist, muß auch an die Möglichkeit gedacht werden, daß die Empfindlichkeit des Tests bei diesen Patienten nicht mehr ausreicht, Differenzen der Heparintoleranz aufzuzeigen.

Die Auswirkung des Rauchens auf die Blutgerinnung könnte sich auch dadurch dem Nachweis entzogen haben, daß die Blutabnahme ziemlich rasch - noch vor Beendigung des Rauchens - erfolgt ist.

Die Vermutung, mit Hilfe des Heparintoleranztests einen Einfluß des Rauchens auf die Blutgerinnung nachzuweisen, konnte nicht bestätigt werden.

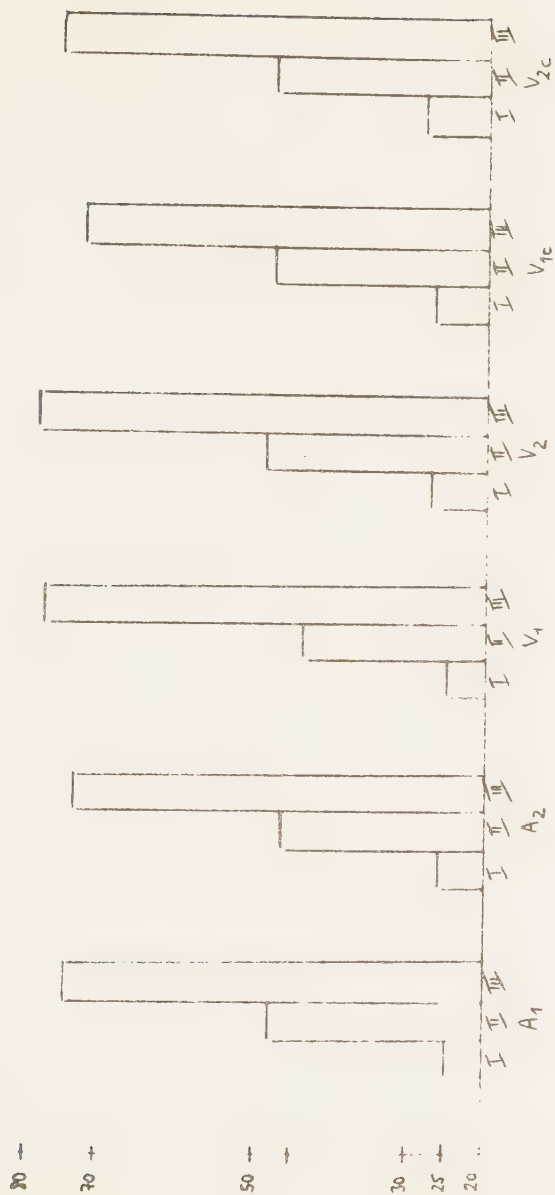
Die Ursachen, die bei einigen Patienten eine Erhöhung oder Erniedrigung der Heparintoleranz bewirkt hatten, konnten im Rahmen dieser Arbeit nicht geklärt werden. Zu ähnlich uneinheitlichen Ergebnissen kamen auch Gibelli und Mitarbeiter bei der Untersuchung des Gerinnungsstatus gesunder junger Personen nach Rauchen nach fettreicher Mahlzeit: In einigen Fällen war Prothrombin vermindert, TEG sprach für Hyperkoagulabilität, Plasmin und Plasminogen nahmen ab (23).

Abb. Ia



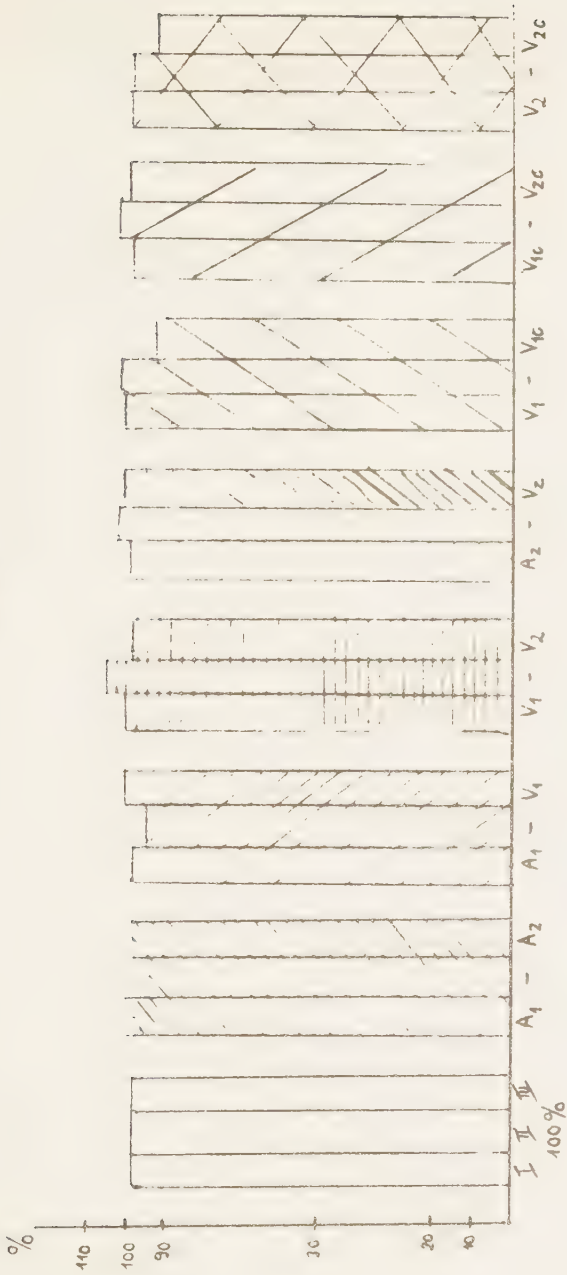
Darstellung der Mittelwerte der Absolutzahlen
Gruppe I (19 Pers.)

Abb. 1b



Darstellung der Mittelwerte der Absolutzahlen
Gruppe II (12 Pers.)

Abb. 12



Prozentuale Mittelwerte, bezogen auf Vergleichswert (= 100 %)
(31 Testpersonen)

Anzahl der Versuchs- personen			%	von Anzahl gesamt
A_2	A_1	4	13,34	
A_2	= A_1	18	60,0	30
A_2	A_1	8	26,66	
V_2	V_1	5	17,85	
V_2	= V_1	20	71,45	28
V_2	V_1	3	10,70	
V_{2c}	V_{1c}	6	20,0	
V_{2c}	= V_{1c}	20	66,66	30
V_{2c}	V_{1c}	4	13,34	
V_1	A_1	4	14,80	
V_1	= A_1	17	63,0	27
V_1	A_1	6	22,20	
V_2	A_1	8	29,6	
V_2	= A_1	11	40,8	27
V_2	A_1	8	29,6	
V_{1c}	V_1	1	3,7	
V_{1c}	= V_1	19	70,4	27
V_{1c}	V_1	7	25,9	
V_{2c}	V_2	2	7,4	
V_{2c}	= V_2	19	70,4	27
V_{2c}	V_2	6	22,2	

Tabelle 1

Tabelle 2

	$A_2 - A_1$	$V_2 - V_1$	$V_{20} - V_{10}$	$V_1 - A_1$	$V_2 - A_2$	$V_{10} - V_1$	$V_{20} - V_2$	Pers.
$A_2 > A_1$	99,6	104,4	105,5	99,7	100,2	101,2	103,2	4
$A_2 = A_1$	103,3	101,2	100,2	103,1	100,7	102,0	101,3	18
$A_2 < A_1$	99,6	102,2	102,0	100,9	102,2	99,5	98,6	8
$V_2 > V_1$	100,0	102,2	100,4	104,0	104,5	101,5	99,5	5
$V_2 = V_1$	102,3	101,9	101,7	102,7	101,8	100,4	99,7	20
$V_2 < V_1$	98,5	105,8	97,0	98,0	98,5	102,0	104,7	3
$V_2 > V_{10}$	102,4	101,5	98,9	105,0	101,6	102,5	100,8	6
$V_{20} = V_{10}$	101,9	101,0	101,4	101,8	100,9	100,9	100,7	20
$V_{20} < V_{10}$	100,7	99,0	99,2	103,8	102,1	102,6	101,3	4
$V_1 > A_1$	102,6	98,2	101,1	105,4	100,8	102,8	105,9	4
$V_2 = A_1$	102,3	103,1	102,5	101,5	100,8	100,7	99,9	17
$V_1 < A_1$	102,9	103,1	100,4	100,5	100,6	102,4	99,0	6
$V_2 > A_2$	100,9	101,8	100,4	104,0	104,5	101,8	99,9	8
$V_2 = A_2$	102,0	102,7	103,3	100,7	99,9	98,9	100,3	11
$V_2 < A_2$	103,6	100,6	100,9	102,1	99,5	103,4	103,1	8
$V_{10} > V_1$	106,0	100,0	101,6	108,0	105,0	109,2	108,0	2
$V_{10} = V_1$	101,9	101,5	101,3	101,7	100,4	100,8	100,4	19
$V_{10} < V_1$	102,3	102,8	101,9	101,8	102,1	102,1	100,8	6
$V_{10} > V_2$	100,6	97,7	97,7	99,1	95,9	106,0	106,1	2
$V_{20} = V_2$	102,5	102,5	102,7	102,5	101,8	101,5	100,7	19
$V_{20} < V_2$	101,4	100,7	101,0	101,3	100,7	99,9	99,7	6

I = reine Thrombinzeit

Tabelle 3

	$A_2 - A_1$	$V_2 - V_1$	$V_{2c} - V_{1c}$	$V_1 - A_1$	$V_2 - A_2$	$V_{1c} - V_1$	$V_{2c} - V_2$	Pers.
$A_2 > A_1$	114,8	101,1	98,8	105,6	93,9	98,8	96,4	4
$A_2 = A_1$	99,5	102,1	101,4	100,3	101,8	101,2	101,3	18
$A_2 < A_1$	85,3	99,0	99,5	97,1	109,4	94,9	96,4	4
$V_2 > V_1$	92,5	105,5	103,5	102,2	114,4	99,3	98,9	5
$V_2 = V_1$	96,2	100,7	100,9	99,0	104,8	97,3	97,7	20
$V_2 < V_1$	88,2	95,9	94,2	103,4	100,8	87,5	106,7	3
$V_{2c} > V_{1c}$	91,2	114,7	107,8	98,9	116,8	102,8	103,2	6
$V_{2c} = V_{1c}$	98,4	98,5	99,2	101,1	101,4	98,0	98,3	20
$V_{2c} < V_{1c}$	98,8	91,6	96,7	99,7	93,4	99,2	101,9	4
$V_1 > A_1$	103,0	105,5	105,4	105,3	105,0	101,7	103,8	4
$V_1 = A_1$	102,1	100,8	101,2	101,6	103,0	98,9	98,9	17
$V_1 < A_1$	97,1	98,2	98,2	93,2	94,9	97,8	97,9	4
$V_2 > A_2$	91,3	105,5	103,5	102,2	115,6	100,1	98,7	8
$V_2 = A_2$	102,0	103,4	100,8	100,6	101,7	100,9	95,3	11
$V_2 < A_2$	103,9	93,6	98,1	98,8	88,9	99,1	104,9	8
$V_{1c} > V_1$	99,5	108,0	104,0	86,4	109,0	109,2	108,1	2
$V_{1c} = V_1$	100,0	99,2	99,8	97,7	98,8	99,6	99,5	19
$V_{1c} < V_1$	101,1	96,3	100,9	108,8	107,1	93,4	97,9	6
$V_{2c} > V_2$	102,1	95,2	98,1	110,1	91,5	94,8	109,4	2
$V_{2c} = V_2$	101,8	102,9	101,1	98,4	101,3	101,1	99,6	19
$V_{2c} < V_2$	93,6	98,2	100,9	102,3	108,5	92,7	95,9	6

II = Heparinzeit (0,02 E Heparin)

Tabelle 4

	$A_2 - A_1$	$V_2 - V_1$	$V_{20} - V_{10}$	$V_1 - A_1$	$V_2 - A_2$	$V_{10} - A_2$	$V_{20} - V_2$	Pers.
$A_2 > A_1$	127,0	100,5	95,5	108,4	87,4	100,1	98,4	4
$A_2 = A_1$	100,7	95,9	103,2	104,7	96,5	94,1	100,0	18
$A_2 < A_1$	80,2	105,7	99,8	95,0	105,4	92,2	85,0	8
$V_2 > V_1$	115,4	120,3	99,7	107,0	100,5	100,4	87,7	5
$V_2 = V_1$	94,0	98,4	102,8	105,5	105,8	93,0	94,3	20
$V_2 < V_1$	99,0	96,7	91,5	93,4	91,8	85,2	113,7	3
$V_{20} > V_{10}$	91,1	122,3	110,0	127,2	121,6	89,4	94,8	6
$V_{20} = V_{10}$	98,4	100,4	99,2	102,4	104,6	99,4	95,8	20
$V_{20} < V_{10}$	92,4	92,6	82,9	111,0	109,0	103,5	91,5	4
$V_1 > A_1$	115,3	89,4	83,8	129,0	101,6	98,3	97,8	4
$V_1 = A_1$	101,9	98,8	102,5	103,2	105,8	96,6	99,0	17
$V_1 < A_1$	89,8	103,2	106,3	90,5	96,9	90,9	89,9	4
$V_2 > A_2$	83,3	99,0	98,2	109,1	111,5	90,3	87,7	8
$V_2 = A_2$	104,8	103,5	104,2	102,9	99,0	97,5	98,1	11
$V_2 < A_2$	107,9	93,5	92,7	95,0	79,5	98,1	100,9	8
$V_{10} > V_1$	-	-	-	-	-	-	-	0
$V_{10} = V_1$	99,1	100,9	98,5	102,0	101,1	98,9	96,0	19
$V_{10} < V_1$	101,0	96,1	102,2	100,7	108,5	84,6	93,5	5
$V_{20} > V_2$	119,8	79,1	95,6	97,9	79,5	96,7	116,5	2
$V_{20} = V_2$	102,7	99,4	100,5	102,4	98,4	97,3	97,8	19
$V_{20} < V_2$	84,0	104,3	96,4	105,3	127,9	88,4	80,8	6

III = Heparinzeit (0,03 E Heparin)

II. HEPARINTOLERANZTEST BEI PATIENTEN MIT HYPERCHOLESTERINÄMIE BEI BEHANDLUNG MIT RONICOL

Problemstellung

Die Tatsache, daß in arteriosklerotischen Herden regelmäßig lipoide Substanzen gefunden werden, ließ die Vermutung aufkommen, die Lipide würden die Arteriosklerose verursachen. Dies trifft aber nur für seltene Fälle zu, wie z. B. bei der essentiellen Hypercholesterinämie und Hyperlipämie. Da bei diesen Fettstoffwechselkrankheiten sehr häufig die Koronargefäße mit erkranken, sind die Patienten schon sehr früh durch den Herzinfarkt gefährdet.

Da der Herzinfarkt in den meisten Fällen ein thrombotisches Ereignis ist, kommt pathogenetisch eine erhöhte Gerinnbarkeit in Frage. Die Blutfette stehen in enger Beziehung zur Gerinnungsfähigkeit, so daß Störungen des Fettstoffwechsels auch in dieser Hinsicht Bedeutung haben können.

Durch das Medikament "Ronicol" kann der erhöhte Cholesterinspiegel gesenkt werden und so eine Atherombildung verhindert werden. In der vorliegenden Arbeit untersuchten wir, ob die Gabe des cholesterinsenkenenden Präparats "Ronicol" gleichzeitig die Gerinnbarkeit des Blutes beeinflußt.

Wir verwendeten dazu einen modifizierten Heparintoleranztest.

Cholesterin

Das Cholesterin leitet sich vom Grundgerüst des Steran ab. (Cyclopentanoperhydrophenanthren).

Es gehört zur Klasse der Sterine, d. s. stickstofffreie polycyclische Kohlenwasserstoffe. Steroide sind Sterinkörper, denen die Seitenkette an C₁₇ fehlt.

Man kennt Phytosterine (pflanzliche Steroidglykoside, Ergosterin und Provitamin D, Lanosterin) sowie Zoosterine (Gallensäuren, Hormone der NNR und Keimdrüsen, Cholesterin) und Mykosterine.

Poullietier entdeckte das Cholesterin 1769 zuerst in Gallensäuren, die Summenformel $C_{27}H_{46}O$ stammt von Reinitzer. Die Strukturformel wurde erst in letzter Zeit erforscht (Wieland, Dane, Rosenheim, King). Es ist an C₁₀ und C₁₃ Methylsubstituiert, hat an C₃ eine Hydroxylgruppe und an C₁₇ eine aliphatische Kette. Für die Bezeichnung der Isomeren ist die Stellung der Methylgruppe an C₁₀ maßgeblich, Ragt die

Methylgruppe nach oben aus der Projektionsebene, so ist β -Stellung (in der Formel gezogener Strich). Die Substituenten an den anderen C-Atomen mit gleicher Richtung haben ebenfalls β -Stellung (auch cis-Konfiguration genannt). Ragen sie in entgegengesetzter Richtung aus der Projektionsebene, so sind sie *ind* (=trans)-Stellung. Bei den natürlich vorkommenden Steroiden sind die Ringe B und C immer in trans-Stellung verknüpft, C-D (außer Herzglykoside) ebenfalls. Die Doppelbindung des Cholesterin liefert bei der Hydrierung 2 Stereoisomere, cis = Koprosterin, trans = Dihydrocholesterin (3). Cholesterin ist in Wasser und Salzlösungen unlöslich, etwas löslich in Seifenlaugen und gallensauren Alkalisalzen, gut löslich in Fettlösungsmitteln. Der Nachweis erfolgt mittels einer Farbreaktion nach Liebermann-Burckard qualitativ (Essigsäureanhydrid + H² SO₄); die quantitative Bestimmung darf nur nach Digitoninausfällung ausgeführt werden, da sonst auch andere Sterine mit -OH an C₃ mit erfaßt werden.

Methoden: photometrisch nach Schönheimer-Sperry

titrimetrisch nach Schmid-Thomé.

Man bestimmt das Gesamtcholesterin und das freie Cholesterin, die Differenz gibt das veresterte Cholesterin an.

Cholesterinstoffwechsel

Cholesterin wird mit der Nahrung zugeführt, es kann vom Warmblüterorganismus aber auch synthetisiert werden. Diese Fähigkeit ist allen Zellen zueigen. Die Orte größten Cholesterinumsatzes sind Leber, Darm und Haut, sie findet auch in der Gefäßwand statt. (3) (82). Die Synthese geht vom Acetyl-Coenzym A aus und führt über Squalen zum Ringschluß zu Lanosterin, Zymosterin ist dann Zwischenstufe zum Cholesterin.

Die Resorption erfolgt über die Lymphgefäße des Darms als Ester und als freies Cholesterin. Neutralfette und Galle vergrößern die Resorption. Bei steigendem Angebot erfolgt nur bis zu einer Grenze Resorption. Durchschnittlich werden 0,8 bis 1,5 gr als Nahrungscholesterin und 2 gr als Gallecholesterin angeboten. Phytosterin und Dihydrosterin hemmen die Cholesterinaufnahme.

In der Lymphe liegen die lipoiden Partikel als Chylomikronen vor. Zum Teil ist Cholesterin an ungesättigte Fettsäuren gebunden als Estercholesterin. Zufuhr dieser Fettsäuren vermag daher freies Cholesterin zugunsten des gebundenen zu vermindern.

Normales Nüchternserum ist klar, da Neutralfette und Lipide an Eiweiß gebunden transportiert werden. Eine Vermehrung von Neutralfetten bezeichnet man als Hyperlipämie, Lipämie bedeutet ganz allgemein eine

Trübung des Serums durch Fette.

Nach jeder Mahlzeit erfolgt ein Chyluseinstrom, der das Serum trübt (am intensivsten nach 3-5 Std.) Heparin bringt diese alimentäre Lipämie wieder zum Verschwinden durch Aktivierung des Lipase-Klärsystems (24). Die Höhe des Cholesterinspiegels ist nach dem Lebensalter verschieden (140 bis 240 mg %, bei älteren Menschen bis 330 mg%). Davon entfallen 35 bis 90 mg% auf das freie Cholesterin. Das Verhältnis freies Cholesterin zu Estercholesterin wird Esterquotient genannt. Normal ist das Verhältnis 1 : 3 (bis 1 : 2); 75 % liegen also als Estercholesterin vor. Bei Leberparenchymschäden wird der Quotient kleiner ("Estersturz"). Verschlußikterus verursacht eine Hypercholesterinämie, die durch die emulgierende Wirkung der Gallensäuren zustande kommen soll. Der Cholesterinspiegel ist individuell über kleinere Zeiträume recht konstant, über Jahre ändert er sich charakteristisch. Es erfolgt ein konstanter Anstieg im Laufe des Lebens bis zu einem Maximum etwa zwischen 50 und 60 Jahren. Dies zeigt sich ausgeprägter und protahierter in Ländern mit hoher Zivilisation.

Cholesterin ist ein strukturbildender Bestandteil aller Körperzellen. In höchster Konzentration findet es sich im Nervengewebe (Gehirn 1200 bis 2700 mg%, Rückenmark 3300 bis 4200 mg%) (25). Außer zur Bildung der Nervenzellmembran dient das Cholesterin als Grundsubstanz zur Bildung von NNR-Steroidhormonen und der Sexualhormone. Der Gehalt der NNR an Cholesterin nimmt mit steigender Hormonproduktion ab. Als zentrales Organ der Synthese und Ausscheidung und damit der Regulation des Cholesterinhaushalts gilt die Leber. Die Hauptmenge wird mit der Galle ausgeschieden. Sie enthält ca. 1 % Cholesterin, das von gallensauren Salzen in Lösung gehalten wird. Mit Hilfe radioaktiver Markierung konnte wahrscheinlich gemacht werden, daß die Gallensäuren ebenfalls aus Cholesterin gebildet werden (16). Ein Teil des Cholesterins wird wieder rückresorbiert, so daß ein enterobitärer Kreislauf entsteht. Der Rest wird durch Hydrierung abgebaut in zwei Stereoisomere, Dihydrocholesterin (=Cholesterol) und Koprosterin. Sie sind wie die pflanzlichen Sterine, nicht mehr resorbierbar. Ein geringer Teil des Cholesterins wird durch die Haut und das Darmepithel abgegeben.

Hypercholesterinämie

Der Stoffwechsel der Lipide kann durch angeborenen Fermentdefekt gestört sein. Die daraus entstehenden Krankheiten nennt man Lipoidosen. Nach Thannhauser gehören dazu:

1. M. Gaucher
2. M. Hand - Schüller-Christian
3. Amaurotische Idiotie Tay-Sachs
4. M. Pfaundler-Hurler.

Diese Erkrankungen haben keinen erhöhten Blutlipidgehalt. Die betroffenen Fettkörper werden intrazellulär gespeichert und führen je nach der Organverteilung zu den entsprechenden Symptomen.

7. Essentielle Hyperlipämie.

8. Essentielle Hypercholesterinämie.

Bei der reinen Form der Hypercholesterinämie ist das Serum nicht getrübt.

Die Hyperlipämie tritt auch symptomatisch auf im Gefolge anderer Grundkrankheiten, z. B. beim nephrotischen Syndrom, bei chronischer Pankreatitis, Myxödem, Hämochromatose, bei toxischen Hepatopathien, bei der Gicht.

Primär zeigt sie eine Erhöhung der Triglyceride, der Cholesterin und Phospholipide folgen können (16). Nicht selten erhält das Blut 1000 bis 1300 mg% Neutralfette. Zwei Ursachen werden diskutiert (9):

1. Es besteht ein grundlegender Defekt in der Fähigkeit des Blutes, Triglyceride aus der Zirkulation zu entfernen, weil die Lipase-aktivität mangelt (26) oder weil die Chylomikronen gegen die Lipolyse resistent sind (10).
2. Die Synthese der Triglyceride ist so gesteigert, daß der Organismus sie nicht mehr vollständig entfernen kann. Dafür spricht, daß bei fettfrei ernährten Patienten der Nüchternserumspiegel hoch bleibt (26).

Klinisch verursacht die essentielle Hyperlipämie heftige Abdominalschmerzen. Weitere Erscheinungen sind Xanthelesmen, lipämische Retinopathie und Hepatosplenomegalie. Lipidspeichernde Schaumzellen bilden an Gelenken und in der Haut die hyperlipämischen Xanthome (27).

Die Hypercholesterinämie hat Serumwerte über 250 bis 800 mg%, die Phospholipide sind vermehrt. Vereinzelt sind auch die Neutralfette erhöht; dann ist das Serum getrübt. Durch cholesterinfreie Kost ist sie nicht zu beeinflussen. Die Ursache liegt also wahrscheinlich in einer vermehrten Synthese (47) (72). Kinsell und Mitarbeiter haben die Modellvorstellung entwickelt, daß die essentiellen Fettsäuren die Cholesterinproduktion regeln (39). Linolensäure und Arachidonsäure können tatsächlich den Serumlipidspiegel senken (1).

Der erhöhte Cholesteringehalt des Blutes führt zur Infiltration in das Gewebe. Klinisch kann die Stoffwechselstörung latent verlaufen. Dann

werden nicht die charakteristischen Xanthome an den Streckseiten gesehen, Regelmäßig sind aber Xanthome der Gefäßwand anzutreffen, bevorzugt an den mittleren und kleineren Gefäßen. Geschieht dies an den Koronarien, kommt es oft schon vor dem 40. Lebensjahr zum Infarkt. Während bei der echten Arteriosklerose die Lipide interzellulär nach vorangegangener Gefäßwandläsion auftreten, speichern die Atheromzellen die Fettkörper bei der Hypercholesterinämie intrazellulär. Später kann es dann zu Nekrose und Aufbrechen der Gefäßwandatheroms kommen.

Sekundäre Erhöhung des Cholesterin wird gefunden bei Lipoidnephrose, Diabetes, Hypothyreose und bei Hepatopathien (Estersturz). Extrem hohe Werte gibt es bei der xanthomatösen biliären Lebercirrhose. Die Atresie der kleinsten Gallekapillaren verursacht die starke Cholesterinproduktion (73).

Therapie der Hypercholesterinämie

Eine wirksame Therapie muß die Synthese von Cholesterin hemmen oder die Verwertung beschleunigen (71) (73).

Unter den diätetischen Maßnahmen bewirkt dies nur die Zufuhr ungesättigter Fettsäuren. Das Ausmaß der Cholesterinsenkung korrespondiert mit dem Sättigungsgrad (1) (47). Bei Anwesenheit der ungesättigten Fettsäuren arbeitet das System der Lipidverwertung, bei dem Cholesterinester als Donator der ungesättigten Fettsäuren mitwirkt, effektvoller und damit cholesterinsparend (39).

Die Lipidverwertung wird durch die Hormone Glucagon (2) und D-Thyroxin sowie D-Trijodthyronin (13) begünstigt.

Die besten Ergebnisse konnten mit Heparin und Nikotinsäure und deren Derivaten erzielt werden.

Die Rolle des Heparin im Lipidmetabolismus wurde schon im Abschnitt "Heparin" erörtert.

Nikotinsäure zeichnet sich durch vielfältige Wirksamkeit aus. Zunächst fand sie als Heilmittel bei Pellagra und Sprue Verwendung, dann, dank ihres vasodilatatorischen Effekts, bei verschiedenen Kreislauferkrankungen (Claudicatio, cerebrale Durchblutungsstörungen, Meniere'sche Krankheit). Weiner beschrieb ihre fibrinolytische Wirkung, Parson konnte zeigen, daß i. v. Applikation das Serum-Cholesterin erniedrigt. Zuerst wurde sie dargestellt durch Oxydation des Nikotins. Als Amid ist sie Coferment von TPN und DPN. Reine Nikotinsäure hat eine Reihe unerwünschter Wirkungen: Flush, Kollaps, Abdominalbeschwerden, Synkopen, Aktierung von Magenulcera, Diabetesmanifestation. Das Amid zeigt nicht immer den gewünschten Effekt der Cholesterinsenkung (71) (14).

Die Nikotinsäureester des Inositols zeichnen sich durch gute Verträglichkeit aus. Die Esterbindung verleiht eine protrahierte Wirkung. Das Inositol hat wie Cholin lipotrope Wirkung (58).

Unsere Patienten erhielten eine Alkoholverbindung der Nikotinsäure: Pyridyl - β -carbinol (=Ronicol^R). Der Effekt dieser Verbindung ist gleich einer viermal größeren Dosis von Nikotinsäure. Man erklärt sich die Serumcholesterinsenkung durch eine Abbremsung der Synthese und Beschleunigung der oxydativen Umwandlung (57). Bei der Hypercholesterinämie werden alle Cholesterinfraktionen vermindert, bei Arteriosklerosepatienten mit normalem Cholesterinwert konnte nicht immer eine Senkung erzielt werden, doch nahmen stets die Ester auf Kosten des freien Cholesterin zu (2) (57). Nach vier Wochen sinken die Mittelwerte ab, nach 12 Wochen ist die statistische Signifikanz erreicht (58) (14). Bei Arteriosklerose ist ein zweiphasiger Verlauf zu sehen; Nach einer Zeit des Anstiegs in den ersten Wochen folgt dann der Abfall. Bei gleichzeitiger Gabe von Nikotinsäureester und Heparin tritt diese Erscheinung nicht auf (64).

Nikotinsäurepräparate und Heparin bewähren sich auch bei der Therapie der hypercholesterinämischen Xanthome. Es wird allerdings bestritten, daß diese Mittel eine wirksame Arterioskleroseprophylaxe darstellen; sie könnten höchstens die Atherombildung hemmen (72).

Lipide und Blutgerinnung

Die anatomischen und histologischen Bilder der hypercholesterämischen und arteriosklerotischen Herde unterscheiden sich durch die Art der Cholesterineinlagerung und Mesenchymreaktion (72). Die Pathogenese der echten Arteriosklerose setzt eine primäre Gefäßwandschädigung voraus (49); eine direkte Beziehung zwischen Höhe des Cholesterinspiegels und Arteriosklerose läßt sich nicht erbringen. Im Rahmen der Framingham-Studie wurden dazu wichtige Beobachtungen gemacht: Die Risikorate, an Herzinfarkt zu erkranken oder zu sterben, ist sehr viel höher bei Rauchern mit erhöhtem Cholesterinspiegel als bei Nichtrauchern mit erhöhtem Cholesterin. Bei Personen mit niedrigem Cholesterinspiegel sind die Differenzen der Risikorate zwischen Rauchern und Nichtrauchern wesentlich geringer.

Biochemische Untersuchungen am Menschen mit arteriosklerotischen Manifestationen (Infarkt, Claudicatio) zeigten einer Veränderung im Verhältnis der Lipoidfraktionen (30). Am ausgeprägtesten betrifft dies die Lipoproteide. Man hat sogar versucht, daraus die Möglichkeit zu gewinnen, die Gefahr eines Herzinfarktes vorauszusagen (52). Die Veränderung der Lipoproteide findet sich regelmäßiger, steht aber

in keinem direkten Zusammenhang zur Höhe des Cholesterinspiegels (46). Durch die Ultrazentrifugation ist diese Fraktion mit $S_{F 12-20}$ gekennzeichnet. Sie ist in höherer Konzentration und häufiger nachzuweisen bei Patienten mit überstandenen Herzinfarkt und bei Krankheiten, die mit Arteriosklerosebildung einhergehen (Diabetes, Hypertonie, Nephrose). Deshalb nimmt Gofmann einen Zusammenhang zwischen Lipoproteiden und Arteriosklerosebildung an, wobei besonders der β -Lipoproteidanteil Bedeutung hat (41). Interessant ist, daß die Therapie mit Nikotinsäureestern ~~das~~ Lipoprotein unbeeinflusst läßt, während das β -Lipoprotein-gebundene Cholesterin absinkt (14). Verschiedene Autoren berichten, daß in der lipämischen Phase nach einer Fettmahlzeit die Koagulabilität ansteigt (66, 8). Über die Beziehung zwischen Lipämiegrad und Gerinnungstendenz kamen sie zu unterschiedlicher Auffassung.

Lipoidextraktion ließ vermuten, daß der gerinnungswirksame Stoff ein β -Lipoproteid ist. Es ist in seiner Wirkung der der Thrombocyten so ähnlich, daß Komerell seinen Angriffspunkt in die Vorphase der Gerinnung verlegt (36).

Die Lipoproteide greifen demnach in das thrombotische Geschehen ein. Sie könnten dies in zweifacher Hinsicht tun:

1. Durch die rasche Erhöhung der Gerinnbarkeit können sie akute thrombotische Ereignisse auslösen.
2. Über längere Zeit fördern sie die Arterioskleroseentstehung im Sinne der Vorstellungen Duguids. Die Fibrinolysehemmung der β -Lipoproteide verhindert es, die Fibrinabscheidungen an den Intima rasch wieder zu entfernen. Das für diese Aufgabe vorgesehene Heparin ist durch die Anwesenheit der Chylomikronen an das Lipoprotein-Lipase-System gebunden. Wenn eine Hyperlipämie auf ein insuffizientes "Klärsystem" trifft, besteht also die Gefahr, daß Fibrinablagerungen an der Gefäßwand haften bleiben und zur Arteriosklerose führen (21) (22). Józsa und Mitarbeiter fanden, daß ein Zusammenhang besteht zwischen relativem Mangel an circulierendem Heparin und erhöhtem Serumlipidspiegel (33).

Eigene Untersuchungen

Die Untersuchungen wurden ausgeführt an Patienten, die wegen Hypercholesterinämie an der Med. Poliklinik in Behandlung standen. Zur Therapie wurde "Ronicol" verwendet. Die Patienten kamen in 4- bis 6-wöchigem Abstand zur Kontrolle ihres Cholesterinwertes, in größeren Abständen wurde ein vollständiger Lipoidstatus gemacht. Dabei wurde auch Blut für den Heparintoleranztest abgenommen. Mit diesem Ge-

rinnungstest wurde über einen längeren Zeitraum verfolgt, wie sich die Gerinnbarkeit unter dieser Behandlung verhielt. Der Heparintoleranztest wurde in derselben Weise wie beim Rauchversuch vorgenommen.

Ergebnisse

Der Heparintoleranztest wurde deshalb im Verlaufe der Therapie der Hypercholesterinämie gemacht, weil die Vermutung nahelag, daß, ebenso wie bei der Arteriosklerose, die ja sehr häufig die Hypercholesterinämie begleitet, eine erhöhte Heparintoleranz vorliege, die durch Senkung des Cholesterin erhöht werden könnte. Eine erhöhte Heparintoleranz bedeutet eine Abnahme der Koagulabilität, was bei Erkrankungen der Arterien sehr erwünscht ist.

Die Untersuchungen wurden an 15 Patienten ausgeführt. Die Auswertung der Ergebnisse zeigte, daß Veränderungen des Cholesterinspiegels nicht zu den erwarteten Veränderungen der Heparintoleranz führten. Wir haben zur Demonstration 5 Ergebnisse in graphischer Darstellung ausgewählt.

I bedeutet Verlauf der reinen Thrombinzeit

II ist Verlauf der Heparinzeit bei 0,003 E. Heparin

III ist Verlauf der Heparinzeit bei 0,004 E. Heparin

Chol. ist Verlauf des Cholesterinspiegels.

Abb. 1

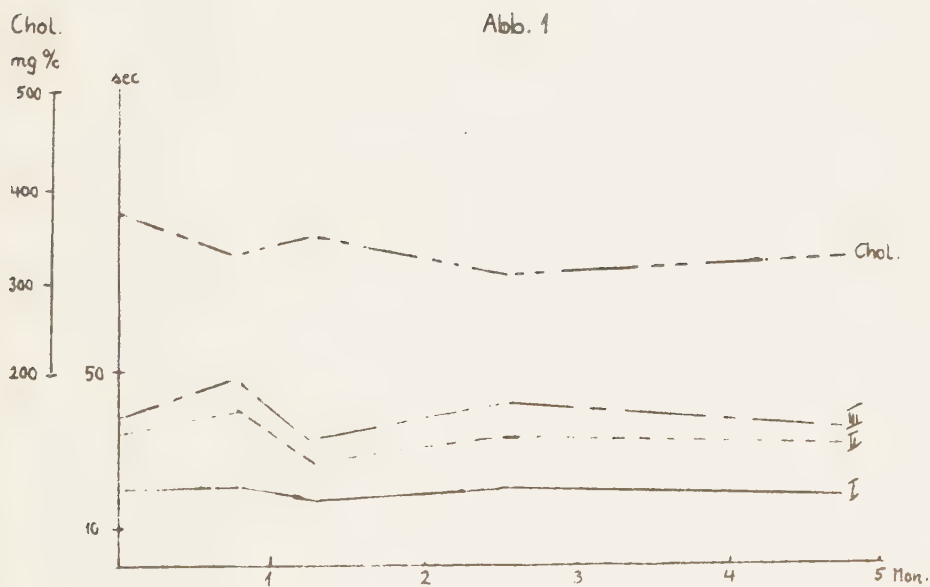


Abb. 2

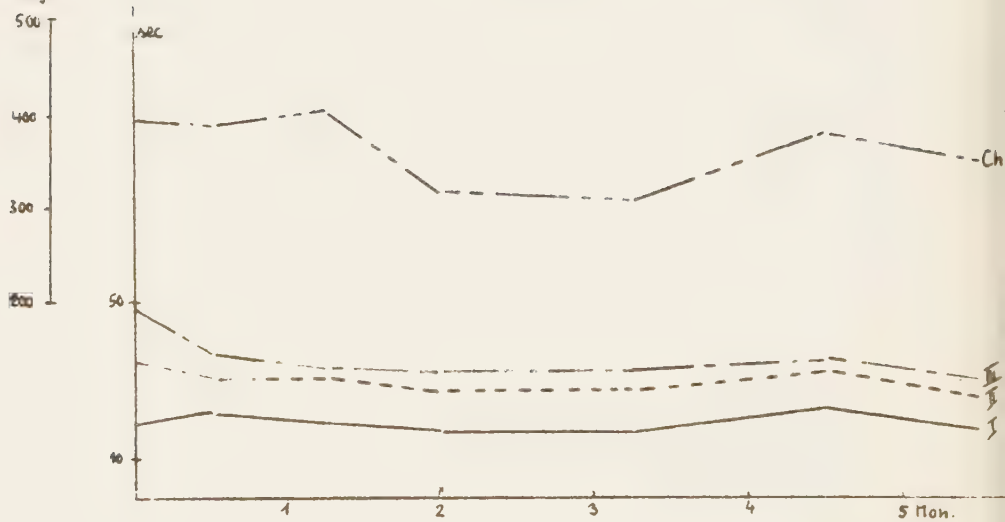


Abb 3



Abba 4

Choi.
mg%





Kurve 1:

Abnahme und Zunahme des Cholesterinspiegels ist begleitet von einer Zunahme bzw. Abnahme der Heparintoleranz. Die Schwankungen der Gerinnungszeiten liegen aber innerhalb der Fehlergrenze, so daß eine Korrelation zwischen Cholesterinänderung und Heparintoleranz nicht anzunehmen ist.

Der mittlere Fehler der Einzelmessung beträgt bei der Thrombinzeit $\pm 1,54$ sec, bei der Heparinzeit I $\pm 2,51$ sec, bei der Heparinzeit II $\pm 2,89$ sec.

Abb. 2, 3 und 4

Hier sind größere Schwankungen des Cholesterin zu sehen, während die Gerinnungszeiten innerhalb der Fehlerbreite liegen.

Abb. 5

Hier kommt es zu einem beträchtlichen Abfall des Cholesterin. Dabei treten bei der Heparinzeit III größere Schwankungen auf. Trotz der Cholesterinsenkung von annähernd 200 mg% am Ende der Messungen ist die Gerinnungszeit insgesamt nur um 4 sec. länger geworden, was noch in der Fehlerbreite liegt.

Diskussion

Es ist bekannt, daß Störungen des Fettstoffwechsels zur Arteriosklerose führen. Eine große Anzahl von Untersuchungen beschäftigt sich auch mit den Gerinnungsverhältnissen nach oraler Zufuhr von verschiedenen Fetten (6, 8, 18, 21, 38, 69). Ein Arbeitskreis mit Holzknicht und Spöttl untersuchte die Heparintoleranz bei Hyperlipämie. Bei dieser führt die Erhöhung der Neutralfette zu einer Abnahme der Antithrombin II-Aktivität, da das als Antithrombin II wirksame Heparin vermehrt zur Bildung eines Lipoprotein-Enzymkomplexes herangezogen wird. Dies äußert sich dann in einer erhöhten Heparintoleranz.

Bei unseren Patienten konnten wir keine Korrelation zwischen den Schwankungen des Cholesterins und der Heparintoleranz feststellen. In vier der fünf dargestellten Untersuchungen waren allerdings die Schwankungen des Cholesterin sehr gering. Ebenso bei weiteren fünf nicht gezeigten Kurven.

Bei drei Patienten kam es zu einem sehr großen Abfall des Cholesterins (ein Kurvenverlauf ist unter Abb. 5 gezeigt), während die Heparintoleranz sich nur unbedeutend veränderte.

Zur Bewertung wurde der Gesamt-Cholesterinwert herangezogen, da bei unseren Patienten nur in größeren Abständen ein Lipoidstatus gemacht wurde. In wie weit bei unserer Therapie die Heparintoleranz von Veränderungen gerinnungswirksamer Lipide (Phospholipide, Neu-

tralfette, gesättigte Fettsäuren) abhängt, läßt sich deshalb nicht feststellen.

Eine wirksame Therapie der Hypercholesterinämie muß über sehr lange Zeit durchgeführt werden. Eine statistisch signifikante Cholesterinsenkung läßt sich erst nach etwa 3 Monaten erreichen (58,14). Da wir an unseren Patienten jedoch höchstens 5 - 6 Monate den Heparintoleranztest ausführten, kann man nicht ausschließen, daß erst eine langfristige therapeutische Einwirkung in den Cholesterinstoffwechsel die Heparintoleranz sichtbar beeinflußt. Bei vier der fünf demonstrierten Patienten lag der Endcholesterinspiegel noch in derselben Größenordnung wie der Anfangswert.

Die Therapie der Hypercholesterinämie kann möglicherweise die Bildung cholesterinhaltiger arteriosklerotischer Herde verhindern. Wir fanden aber keinen Anhalt, daß sich die Koagulabilität durch Verminderung der Heparintoleranz positiv beeinflussen läßt.

ZUSAMMENFASSUNG

Bei 31 Pat. wurde der Einfluß des Rauchens und bei 15 Pat. der Einfluß einer Langzeitbehandlung der Hypercholesterinämie auf den Heparintoleranztest geprüft.

Im I. Teil wird ein Rauchversuch an 31 Testpersonen beschrieben. Zunächst werden die toxikologischen Aspekte des Rauchens erörtert, sowie statistische und pathogenetische Untersuchungen über den Zusammenhang Rauchen-Gefäßerkrankung dargelegt.

Es werden die biochemischen und pharmakologischen Eigenschaften des Heparins und die Methodik des verwendeten Heparintoleranztestes beschrieben.

Die Ergebnisse bei 31 Versuchspersonen zeigen, daß die Heparintoleranz bei unserer Versuchsanordnung keine statistisch faßbare Veränderung erfahren hat.

Es werden die möglichen Ursachen des negativen Versuchsergebnisses diskutiert.

Im II. Teil wurde an 15 Pat., die wegen Hypercholesterinämie unter Ronicol-Langzeitbehandlung standen, der Heparintoleranztest gemacht. Es werden zuerst Chemie und Stoffwechsel des Cholesterin sowie Klinik und Therapie der Hypercholesterinämie behandelt.

Es ließ sich während der Dauer des Versuchs kein Zusammenhang zwischen den Schwankungen des Cholesterinspiegels und Änderungen der Heparintoleranz aufzeigen.

Es folgt eine Übersicht über die verwendete Literatur.

Ich danke Herrn Professor Dr. W. Seitz für das freundliche Interesse an der vorliegenden Arbeit.

Herrn Professor Dr. J. Heß bin ich für die Überlassung des Themas und seine stete Anteilnahme und Anleitung zu aufrichtigem Dank verpflichtet.

L I T E R A T U R

1. AHRENS, H. The influence of alimentary fats on
INSELL, W. serum lipid levels on man.
BLANDSTRAND, R. Lancet I 843 (1957)
TSALTAS, Th. I.
PETERSON, M. L.

2. AMATUZIO, D. S. Effect of glucagon on the serum lipids
GRANDE, F. in essential hyperlipemia and in hyper-
WADA, S. cholesterolemia.
Metabolism 116, 1240 (1962)

3. ASTRUP, T. The biological significance of
fibrinolysis, Lancet (II 567) (1956)

4. ALTSCHUL, R. Niacin in vascular disorders and
hyperlipemia.
Verl. Charles C. Thomas, USA, 1964

5. BERGSON Effect of cigarette smoking on
coronary blood flow and myocardial
metabolism.
Circ. 15, 251 (1957)

6. BILLIMORIA, J. D. Food lipids and blood coagulation
MACLAGAN, N. F. Lancet II 271, 235 (1956)

7. BORBÉLY, F. Toxikologische Aspekte des Rauchens.
Schw. med. Wschr. 92, 283 (1962)

8. BUZINA, R. Blood coagulation after a fat meal.
KEYS, A. Circ. 14, 854 (1956)

9. CRAFFORD, O. B. Studies of mechanism of idiopathic
hyperlipemia with hypertrigly-
ceridemia.
Metabolism 11, 1194 (1962)

10. CARLSON, L. A. Studies in a case of essential
OHLHAGEN, B. hyperlipemia
J. of. clin. Invest. 38, 854 (1959)

11. DEUTSCH, E. Blutgerinnungsfaktoren
Franz Deutike Wien 1955 Bd. I. S. 124
12. DUGUID, J. B. Diet and coronary disease
Lancet I, 891 (1954)
13. DUNCAN, Ch. H. Thyroxin analogues as hypercholesteremic
BEST, M. M. agents.
J. Am. clin. Nutr. 297 (1962)
14. DORNER, G. Zur Beeinflussung der Serumlipoid-
FISCHER, F. W. und lipoproteide durch Hexanicotin-
säureester des m -Inositol,
Arzneim. Forsch. 11, 110 (1961)
15. ENGELBERG, H. Plasma heparin levels in normal man.
Circ. 23, 578 (1961)
16. ENGELBERG, H. Lipid metabolic studies in patients
with essential hypertriglyceridemia
Metabolism 11, 1250 (1962).
17. ENGELBERG, H. Plasma heparin levels, correlation with
serum cholesterol and low density
lipoprotein.
Circ. 23, 378 (1961)
18. FULLERTON, H. W. Relationship of alimentary lipemia to
DAVIE, W. J. A. blood coagulation.
ANASTASOPOULOS, Brit. M. J. 2, 250 (1953).
G.
19. FURMANN, R. H. Effect of chronic heparin administration
HOWARD, R. P. of serum lipids. Metabolism 11, 879
ALANPOVIC, R. (1962)
20. GASTPAR Über die Antithrombinwirkung des
WALCHER, A. Heparin unter Einfluß aktivierender und
GOOSENS, N. hemmender Faktoren
SEITZ Z. f. Ges. ex. Med. 131, 67 (1959).
21. GREIG, H. B. W. Inhibition of fibrinolysis by alimentary
lipemia. Lancet 16, 271 (1956).
22. GREIG, H. B. W. Studies of the inhibition of fibrinolysis
RUNDE by lipids. Lancet II, 461 (1957)

23. GIBELLI, A.
BOLANDRINA, E.
DEL FAVERO, A.
PASOTTI, G.
G. Geront. 1231 (1964)
24. HAHN, P.F.
Abolishment of alimentary lipemia following injection of heparin.
Science 98 (1943)
25. HOLDEN-PROKOP
Cholesterin, Ernährung, Gesundheit.
Urban u. Schwarzenberg 1957,
S. 3 ff.
26. HAVEL, R.J.
Idiopathic hyperlipemia - metabolic studies in a affected family.
J. clin. Invest. 39, 1177 (1960)
27. HEGGLIN, R.
Differentialdiagnose innerer Krankheiten.
Verlag Thieme Stuttgart,
9. Aufl. 1963 S. 511
28. HERMANN, B.
Pathogenese, Prophylaxe und Therapie der Arteriosklerose.
Z. f. Ges. inn. Med. 17, 93 (1962)
29. HARDERS, H.
Sludge-Phänomen nach fettreicher Mahlzeit.
Verh. dt. ges. inn. Med. 62, 499 (1956)
30. HESS, H.
Die obliterierenden Gefäßkrankheiten.
Verlag Urban u. Schwarzenberg,
München 1959, S. 110
31. JRVING, D.W.
YAMAMOTO
Einfluß des Zigarettenrauchens auf das Schlagvolumen.
Brit. Heart J. 25, 126 (1963)
32. JOZSA, L.
JUHASZ, Gg.
LUSZTIG, G.
Alteränderungen im endogenen Heparinhaushalt.
Z. f. ges. inn. Med. 18, 609 (1963)
33. JOZSA, L.
SAJTOS
Über Änderungen des Heparinhaushalts des Blutes bei alimentarer Hyperlipämie.
Z. f. ges. inn. Med. 17, 689 (1962)

34. JOST, F. Rauchgewohnheiten und Nikotinentwöhnung
JOCHUM, K. Wien, med. Wschr. 727 (1961)
TUBA, J.
35. KANN, J., KUNST, Über Auswirkungen des Tabakrauchens auf
H., SZADKOWSKI, Herz, Kreislauf und Lunge.
D., M. M. Wschr. 6, 269 (1965)
VALENTIN, H.
36. KOMERELL Über die Wirkung der Nahrungsfette
BERGER auf die Blutgerinnung und ihre mögliche
Bedeutung für die Arteriosklerose
Klin. Wschr. 36, 795 (1958)
37. V. KAULA, K. Zur Technik und Leistungsfähigkeit des
HENKEL, W. Heparintoleranztests.
Klin. Wschr. 31, 515 (1953)
38. KEYS, A. Effect of meals of different fats on
BUZINA, R. blood coagulation
GRANDE, F. Circ. 15, 274 (1957)
ANDERSON, F. I.
39. KINSELL, L. W. Essential fatty acids, lipid
FRISKEY, R. W. metabolism and atherosclerosis
MICHAELS, G. D. Lancet I. 334 (1958)
SPLITTER, St.
40. KERSHBAUM, A. Cigarette smoking and blood lipids
BELLET, S. Am. J. med. Ass. 187, 32 (1964)
41. KRITCHEVSKY, D. Cholesterol and Atherosclerosis
Am. J. clin. Nutr. 269 (1962)
42. LEUTHARDT, F. Lehrbuch der physiologischen Chemie,
a), b), c) 15. Aufl. 1963 De Gruyter, Berlin
a) S. 368 ff.
b) S. 39
c) S. 584
43. LUSZTIG, G. Über die Rolle der Gefäßwand in der
Morphogenese der Arteriosklerose.
Z. f. ges. inn. Med. 320, 1963

44. LINDGREEN, F.F.
FREEMAN, N.K.
GRAHAM, D.M. In-vitro lipoprotein transformation
Circ. 6, 474 (1952)
45. LINDGREEN, F.F.
FREEMAN, N.K.
GRAHAM, D.M. The interaction of heparin activ factor
and lipoprotein.
Circ. 6, 457 (1952)
46. LINDGREEN, F.F.
GOFMAN, J.W.
JONAS, H.B. Blood Lipids and human
atherosclerosis.
Circ. II, 161 (1950)
47. KINSELL Fat metabolism and atherosclerosis.
Med. Grundlagenforschung III,
489 (1960)
48. MONKHOUSE, F.C. Blood coagulation and lipid
metabolism.
AmJ. clin. Nutr. 8, 1 (1960)
49. MEYER, F.
PYER, S.O. Experimental Thromboatheroscle-
rosis.
J. clin. Invest. 40, 1139 (1961)
50. MITCHELL, R.S.
VINCENT, Th. N.
FRILLEY, G. T. Cigarette smoking, chronic bron-
chitis and emphysema.
J. Am. med. Ass. 12, 188 (1964)
51. O'BRIEN J.R. Effect of a meal of eggs and
different fats on blood coagulability.
Lancet II 271, 232 (1956)
52. PAGE, J. H. Predictive value of lipoprotein
measurement in coronary atheroscle-
rosis
J. Am. med. Ass. 163, 454 (1957)
53. PENTECOST, P. The acute effects of smoking on
myocardial performance in patients
with coronary arterial disease.
Brit. Heart J. 26, 422 (1964)
54. REGAN T.J.
FRANK, M.J.
Mc. GRUTY, J.F. Myocardial response to cigarette-
smoking in normal subjects and pa-
tients with coronary diseases.
55. ROTH, G.M.
SHICK, R.M. Effect of smoking on the cardiovascular
system of man. Circ. 17, 443 (1958)

56. RATSCHOW
RICHTER Angiologie
M. M. Wschr. 40, 1970 (1963)
57. SECKFORT, H.
ANDRES, E. Der Einfluß eines Inosit-Nikotin-
säureesters auf die Serumlipide von
Arteriosklerosekranken.
Med. Klinik 37, 1641 (1960)
58. SCHULZE, G. Über die Wirkung von Nikotinsäure-
ester des Inositol im Fettstoffwechsel.
Verh. d. dt. Ges. inn. Med.
59. SCHMIDT, R. M. Chronische Tabakrauchinhalation
und Erkrankungen der Atemwege.
M. M. Wschr. 1832 (1963)
60. SIGG, D. Der Mikroheparintoleranztest.
Klin. Wschr. 30, 205 (1952)
61. SAMANIEGO, H. X. Heparintoleranztest in vivo und in
vitro bei obliterierender Angiopathie.
Inauguraldiss. München 1960
62. SCHÖN, H. Die Bedeutung der Klärinsuffizienz
für die Atherogenese.
M. M. Wschr. 105, 73 (1963)
63. SCHIEVELBEIN, H.
SCHIRREN, V. Abschwächung der Toxizität von Niko-
tin durch Erhöhung der Thrombocyten-
zahl.
Exp. 15, 432 (1964)
64. STÜTTGEN, G.
LEUTIGER, H. Zur Cholesterinmobilisation bei Be-
handlung von Xanthomen und
Atherosklerose.
Arzneimittelforsch. 13, 109 (1963)
65. WERLE, E.
66. WALDREN, J. M.
NICHOLS, W. Plasma lipide and whole blood
clottingtime
Am. J. Physiol. 171, 776 (1952)
67. WALDSON, J. M.
BENDELMAN
DUNCAN The local and systemic effects of creams
in blood coagulation: A physiological
basis for early feeding in gastrointestinal
bleeding, Gastroenterology 17, 360 (1951)

68. WINSTANLEY, D.P. Bericht des Royal College of Physicians of London: "Smoking and Health".
Dtsch. med. Wschr. 87, 1210 (1962)
69. WENGER, R. Gerinnungsfördernde und fibrinolyse-hemmende Wirkung von fettreicher Nahrung.
Verh. dt. Ges. f. Kreislaufforsch. 26, 153 (1960)
70. WACHSMUTH, W. Beiträge zur Ätiologie des Bronchialkarzinoms.
VIERECK, H.J.
Dtsch. med. Wschr. 89, 606 (1964)
71. WADDELL, W.R. Treatment of idiopathic hyperlipemia
HURLEY, N.
Metabolism 11, 290 (1962)
72. ZÖLLNER, N. Arteriosklerose, Stoffwechsel und Ernährung, M.M. Wschr. 100, 365 (1958)
73. ZÖLLNER, N. aus Thannhauser "Lehrbuch der Stoffwechselkrankheiten S. 647 ff
74. ZETTLER, F. Pathogenese und Lokalisation arterieller Durchblutungsstörungen.
Dtsch. med. Wschr. 87, 1468 (1962)
75. WALTER, Differentiation of certain platelet
DEUTSCH, factors related to blood platelet.
SHIRLEY, Circ. res. 3, 110, (1955)
SEEGERS
76. WALCHER, A. Heparintoleranz und Gerinnungsfaktoren
GOOSENS, N. bei obliterierender Angiopathie.
HESS, H. Klin. Wschr. 38, 952 (1960)
STUMPF, W.
77. LEONARDO, A. Vergleichende gerinnungsphysiologische Untersuchungen bei Langzeittherapie mit Antikoagulantien.
Inauguraldiss. München 1963, S. 33.

78. FRITZE, G. Untersuchungen der Heparintoleranz in vitro bei Diabetikern, Patienten mit peripheren Obliterationen und gesunden Vergleichspersonen.
Inauguraldiss. München 1964, S 34.
79. HAMPERL, H. Lehrbuch der allgemeinen Pathologie und pathologischen Anatomie.
24/25 Aufl. 1960, Springer-Verlag S. 73
80. KUSCHINSKY, G. Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie.
LULLMANN, A. G. Thieme Stuttgart 1964 S. 292
81. WILLENS, S.L. Cigarette smoking and arteriosklerosis.
Science 138, 975, (1962)
82. TENNENT The origin of blood cholesterol.
ZANETTI Circ. XIV 481 (1957)
ATKINSON
KURON
83. DOYLE, J. T. The relationship of cigarette smoking
DAWBER, T.R. to coronary heartdisease. The second
KANNEL, W.B. report of the combined experience of
the Alabama and Framingham studies.
J. Am. med. Ass. 190, 886 (1964)
84. HOLZKNECHT, F. Heparintoleranztest bei Hyperlipämikern
SPÖTTL, F. Kli. Woschr. 43, 938 (1965)

LEBENS LAUF

Ich, Franz Weiß, wurde am 17.10.1940 als zweites von drei Kindern des Generalstaatsanwaltes Dr. Franz Weiß und dessen Ehefrau Luise Weiß, geb. Frischeisen, in Regensburg geboren.

Von 1945 bis 1950 besuchte ich die Volksschule in Kelheim und die Pestalozzi-Schule in Regensburg. Von 1950 bis 1960 besuchte ich die humanistischen Gymnasien in Regensburg, in Passau und das Wittelsbacher Gymnasium in München, wo ich 1960 die Reifeprüfung ablegte.

Anschließend nahm ich das Studium der Medizin an der Universität München auf, wo ich 1961 die naturwissenschaftliche und 1964 die ärztliche Vorprüfung ablegte. 1966 bestand ich das medizinische Staatsexamen ebenfalls in München.

Zur Zeit bin ich als Medizinalassistent am Rudolf-Virchow-Krankenhaus in Berlin tätig.

